

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

108

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul ESTELLON

Né le 5 Mai 1931, à Argenteuil (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

195

**Contribution à l'étude de la tolérance
de la dihydrostreptomycine pantothénique
chez les tuberculeux pulmonaires**

Président : M. ETIENNE BERNARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : ESTELLON

Prénom : PAUL

Date de soutenance : _____

Numéro d'ordre : _____



(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

ESTELLON (PAUL). — Contribution à l'étude de la tolérance de la dihydrostreptomycine pantothénique chez les tuberculeux pulmonaires. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 83 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

ESTELLON (PAUL). — Contribution à l'étude de la tolérance de la dihydrostreptomycine pantothénique chez les tuberculeux pulmonaires. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 83 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

ESTELLON (PAUL). — Contribution à l'étude de la tolérance de la dihydrostreptomycine pantothénique chez les tuberculeux pulmonaires. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 83 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

ESTELLON (PAUL). — Contribution à l'étude de la tolérance de la dihydrostreptomycine pantothénique chez les tuberculeux pulmonaires. — Paris, Imp. R. Foulon, 1958, in-8°, 83 p., 1 fig.

(Thèse Médec. (Etat), Paris, 1958, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1958

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Paul ESTELLON

Né le 5 Mai 1931, à Argenteuil (Seine-et-Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

195

**Contribution à l'étude de la tolérance
de la dihydrostreptomycine pantothénique
chez les tuberculeux pulmonaires**

Président : M. ETIENNE BERNARD, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1958

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Bénard (H.), Brocq, Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannière, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu MÉNÉGAUX (G.)
	Broussais DE GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	Salpêtrière MOULONGUET
	Cochin QUÉNU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (Et.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUINCK-BRENTANO (P.)
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu BARIETY
	Bichat JUSTIN-BESANÇON
	Cochin MOREAU (R.)
	Broussais DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
Cliniques obstétricales	Tarnier LANTUÉJOUL (P.)
	Baudelocque VARANGOT
	Port-Royal LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathol. des problèmes alimentaires	HAMBURGER
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FÉY (B.)

Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique médicale	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	SOULIÉ
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et clinique de la première enfance	TURPIN
Hygiène et médecine préventive	JOANNOW (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	SICARD
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale	MERKLEN (F.-P.)
(chaire à titre personnel)	BARIÉTY (M.)
Pathologie médicale	GARCIN (J.)
Pathologie et thérapeutiques générales	MARIE (J.)
Pédiatrie sociale	HAZARD (R.)
Pharmacologie et matière médicale	DOGNON (A.)
Physico-chimie médicale (chaire à titre personnel)	BINET (L.)
Physiologie	STROHL (A.)
Physique médicale	DESGREZ (H.)
Radiologie médicale	PATEL (J.)
Technique chirurgicale	BROUET
Thérapeutique	

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	{ DELMAS (A.) pr. s. ch. DEBEYRE (J.) OLIVIER CABROL
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. BUSSE (F.) GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.) CHRISTOL
Biochimie médicale	{ ETTORI (J.) pr. s. ch. POLONOVSKI (J.) SCHAPIRA DESGREZ (P.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Dermato-syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Embryologie	TUCHMANN
Histologie	{ BULLIARD (H.) pr. s. ch. COUJARD
Hydrologie	CORNET
Hygiène	{ BOYER (J.) pr. s. ch. DEPARIS (M.) pr. s. ch.
Maladies infectieuses	BASTIN
Médecine légale et du travail	{ DEROBERT (L.) pr. s. ch. GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) ALBAHARY
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	LHERMITTE
Obstétrique	{ GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.)

MM.

Obstétrique	{ MORIN (P.) RAVINA (J.) LELORIER ROBEY
Ophthalmologie	{ DESVIGNES (P.) BRÉGEAT
Orthopédie	JUDET (R.)
Oto-rhino-laryngologie	{ AUBRY (M.) MADURO (M.)
Parasitologie	{ CHABAUD (A.) BRUMPT (L.) ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.) LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (Cl.) POILLEUX (F.) VERNE (J.-M.) BARCAT CAUCHOIX DUBOST FAUREL FLABEAU GERMAIN MATHEY THOMERET
Pathologie chirurgicale	
Pathologie expérimentale	{ MAURICE LOEPER (J.) BERNARD (J.) BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DOMART (A.)
Pathologie médicale	

	MM.		MM.
Pathologie médicale	LAMOTTE (M.)	Physiologie	{ BARJETON (D.) <i>pr. s. ch.</i>
	LAROCHE (Cl.)		{ PARROT (J.) <i>pr. s. ch.</i>
	MILLIEZ (P.)		{ DEJOURS (P.)
	PÉQUIGNOT (H.)	Physique médicale	{ DJOURNO (A.) <i>pr. s. ch.</i>
	PERRAULT (M.)		{ GOUGEROT (L.) <i>pr. s. ch.</i>
	RAMBERT (P.)	Pneumo- ptisiologie . . .	{ KREIS (B.)
	THIEFFRY (St.)		{ BARUK
	TURIAF (J.)	Psychiatrie . . .	{ PICHOT
	BOUVIER		{ MICHAUX (Z.)
	BRICAIRE	Rhumatologie . .	{ DELBARRE
	BRISAUD		{ CHAPUT (Mme A.)
	DEROT	Stomatologie . .	{ CERNÉA (P.)
	MALREZ		{ CHASSAGNE
Pédiatrie	ROYER	Thérapeutique . .	{ PERRAULT
	WOLFROMM		{ KUSS (R.)
	JOSEPH (R.)		
Pharmacologie . .	POLONOVSKI (Cl.)		
	MOZZICONACCI		
	CHEYMOL (J.) <i>pr. s. ch.</i>		
	LÉVY (Mlle J.) <i>pr. s. ch.</i>		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale . . .	AMELINE (A.)	Clinique médicale	{ KOURILSKY (R.)
	HUGUIER (J.)		{ MARCHAL (G.)
	LÉGER (L.)	Clinique obstétricale . . .	{ ESCALLE (G.)
	PADOVANI (P.)		{ MAYER (M.)
	ROUX (M.)	Clinique ophtalmologique	{ OFFRET (G.)
Clinique médicale	RUDLER (J.C.)		{ COUVELAIRE (R.)
	DREYFUS (Gilbert)		
	HAGUENAU (M.) <i>pr.s.ch.</i>		

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
 Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction M. le Docteur HAHN (A.)
 Conservateur Mlle GOICHON
 Bibliothécaires { Milles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.),
 LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MES PARENTS

A MA SŒUR

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ETIENNE BERNARD

Professeur de la Chaire de Clinique de Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Médecine

Membre du Conseil d'Administration de l'Institut d'Education Physique
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND THIBIER

Médecin Directeur du Centre Edouard RIST

Qui nous a inspiré le sujet de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude pour les soins qu'il nous a prodigués et l'enseignement dont il a su nous faire profiter au cours de deux années de travail au Centre Edouard Rist.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN-NICOLAS VIVIEN

Médecin Adjoint du Centre Edouard RIST

Nous voudrions lui dire combien nous avons apprécié l'amitié qu'il n'a cessé de nous témoigner depuis sept ans et tout particulièrement au cours de ces deux dernières années pendant lesquelles nous avons eu le privilège d'être son interne.

Son aide patiente et efficace, nous fut particulièrement précieuse au cours de l'élaboration de cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GUY ARNAUD

Il nous a apporté une aide amicale et éclairée pour le dépouillement de ce travail.

Qu'il en soit remercié.

AUX MÉDECINS
DE LA FONDATION « SANATORIUM DES ÉTUDIANTS »

LE DOCTEUR DANIEL DOUADY
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Directeur de l'Hygiène Scolaire et Universitaire
Directeur Général de la Fondation Sanatorium des Etudiants
Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage de respectueuse admiration.

LE DOCTEUR RENÉ COHEN

LE DOCTEUR MARIE-THÉRÈSE JEANGUYOT

LE DOCTEUR ANDRÉ LEPEUPLE

LE DOCTEUR JOUSSAUME

Nous les remercions de la bienveillante attention qu'ils nous ont toujours témoignée.

Introduction

A côté de la chimiothérapie de la tuberculose essentiellement représentée aujourd'hui par l'isoniazide, l'antibiothérapie reste une arme majeure avec au tout premier plan la streptomycine. Au moment où s'affirme l'efficacité et la prépondérance d'un traitement médical suffisamment prolongé et intensif, il est trop souvent regrettable d'être freiné dans l'utilisation de l'antibiotique de WAKSMAN par la toxicité de ce produit.

Celle-ci est bien connue : on sait qu'elle porte essentiellement sur le nerf auditif et peut aller jusqu'à la complication redoutable que constitue une surdité définitive. En face de cette atteinte de la huitième paire crânienne dont la rareté compense en partie la gravité, plusieurs auteurs ont insisté récemment sur la fréquence croissante de petits troubles toxiques : paresthésies faciales, torpeur, céphalée ; ces troubles dits « mineurs » sont, malgré leur bénignité apparente, parfois suffisants pour faire interrompre la streptomycinothérapie. C'est pourquoi nous leur consacrerons un chapitre particulier dans la première partie du présent travail consacrée à la toxicité des différents sels de streptomycine.

De multiples tentatives ont été faites pour prévenir ou guérir les effets de cette toxicité. Les résultats obtenus jusqu'ici étaient assez peu encourageants ; on pourra en trouver le détail dans la deuxième partie de cette thèse. En 1955, un nouvel espoir est né des travaux expérimentaux de H. KELLER qui mirent en évidence l'action protectrice nette de l'acide pantothénique. Allait-on retrouver cet effet préventif en clinique ? Une réponse affirmative était suggérée par les premiers résultats publiés en Allemagne dès la fin de l'année 1955 et pour la première en France, au début de 1956, par LESOBRE et ses collaborateurs.

C'est également en janvier 1956 que les Laboratoires SPECIA ont mis à notre disposition le 6724 R.P. composé de 80 % de sulfate de dihydrostreptomycine mélangé à 20 % de pantothénate de dihydrostreptomycine, première préparation française contenant de l'acide

pantithénique. Ce produit fut utilisé au Centre Edouard RIST, établissement parisien de pré-cure et de post-cure qui, sous la direction du Docteur R. THIBIER, fait partie de la Fondation « Sanatorium des Etudiants de France ».

La possibilité d'utiliser cette nouvelle forme de streptomycine était d'autant plus opportune que la fréquence des troubles imputables à la streptomycinothérapie de routine était à cette époque très élevée parmi les étudiants et les étudiantes traités au Centre Edouard RIST ; à tel point qu'on envisageait l'interruption de près d'un tiers des traitements en cours. L'usage du 6724 R.P. transforma cette situation : les troubles mineurs furent notablement améliorés, comme l'a montré la surveillance clinique précise de 109 malades suivis au cours d'une période de quatorze mois ; de même la toxicité du nouveau produit étudiée par 246 audiogrammes systématiques se montra inférieure à celle de la dihydrostreptomycine. On trouvera l'analyse détaillée de ces résultats dans la troisième partie du présent travail.

En conclusion, quatorze mois d'étude clinique du 6724 R.P. ont confirmé que ce produit était sensiblement mieux toléré que la dihydrostreptomycine, sans qu'il soit cependant totalement dépourvu de toxicité. Le pantothénate de streptomycine élargit donc les limites de la streptomycinothérapie et doit permettre la mise en œuvre de traitements plus prolongés et plus intensifs dont il est peut-être légitime d'attendre une efficacité accrue.

PREMIÈRE PARTIE

Toxicité de la streptomycine

Bien que niée par certains auteurs, la toxicité de la streptomycine au niveau du nerf auditif en particulier, semble suffisamment démontrée par le nombre d'études effectuées sur ce sujet depuis la publication princeps de BROWN et HINSHAW en 1946. Nous verrons que des recherches anatomo-pathologiques précises ont permis de mettre en évidence un substratum anatomique aux lésions, à défaut d'une pathogénie exacte du processus toxique qui demeure encore mal connue.

Nous nous proposons, pour l'étude de la toxicité de la streptomycine, de suivre le plan adopté par SOULAS, MOUNIER-KUHN, GUILLON et ARNAUD dans leur travail synthétique présenté au *Congrès O.R.L.* de 1949 [65]. Il est commode et il semble logique de distinguer avec ces auteurs deux grands ordres de troubles :

- L'atteinte du nerf auditif redoutable par les séquelles cochléo-vestibulaires qu'elle entraîne.
 - Les autres accidents toxiques à rapprocher le plus souvent de phénomènes d'intolérance, transitoires et ne constituant qu'une entrave à la bonne marche du traitement. Notre expérience personnelle nous a montré qu'en fait ces troubles sont parfois suffisamment accentués pour entraîner l'arrêt du traitement.
-

CHAPITRE I

Toxicité sur le nerf auditif

La toxicité de la streptomycine au niveau de la huitième paire crânienne, se manifeste essentiellement par deux ordres de troubles selon qu'elle porte sur sa branche cochléaire : elle se traduit alors par une altération de l'audition ; ou sur sa branche vestibulaire avec apparition de troubles de l'équilibre.

A. — L'ATTEINTE COCHLÉAIRE

1. CARACTÈRES

L'altération de la cochlée réalise l'apparition d'une *surdité de perception pure bilatérale*.

Celle-ci débute en règle sur les fréquences élevées (8.192) et ne peut être décelée que par audiogramme. En effet, ces fréquences correspondent aux sons très aigus ; leur perturbation n'est pas perceptible au cours de la conversation ou au milieu des différents sons qui constituent l'ambiance sonore qui nous environne habituellement.

C'est dire *l'importance primordiale d'un examen audiométrique soigneux* qui peut dépister ces surdités à ce stade infra-clinique. Soulignons dès maintenant l'intérêt de l'épreuve dite de « recrutement » de FOWLER qui, pour CABANETTES [11], permet de différencier les atteintes purement toxiques dues à la streptomycine, pour lesquelles cette épreuve est positive ; des atteintes tuberculeuses de la huitième paire que certains auteurs [53] tiennent pour responsables des troubles auditifs observés au cours de la streptomycinothérapie.

La constatation d'une chute importante de l'audition sur les fréquences élevées doit inciter à la plus grande prudence dans la poursuite du traitement s'il s'agit d'une tuberculose grave. Elle doit être

sanctionnée par l'arrêt immédiat de la streptomycinothérapie dans le cas d'une bacillose plus bénigne.

En effet, si l'on poursuit le traitement, on assiste peu à peu à la progression de l'hypoacousie vers les sons plus graves. On atteint alors les fréquences conversationnelles (4.096 à 250) pour aboutir finalement à une surdité clinique totale. Celle-ci est d'autant plus redoutable, qu'aucun appareillage n'est pratiquement possible. Elle est en règle définitive, et si quelques cas de régression spontanée ont été signalés, certains auteurs ont pu constater des aggravations survenues même après l'arrêt des injections de streptomycine.

Sur le plan clinique, cette surdité s'accompagne assez fréquemment, mais non toujours, de phénomènes subjectifs à type de bourdonnements ou de sifflements. De nombreux auteurs (COHEN et coll., MAHADY et coll.) ont voulu en faire un signe d'alarme particulièrement précieux permettant de dépister une atteinte cochléaire à son début. Cependant, si l'apparition de ces acouphènes semble en effet fréquemment contemporaine du commencement de l'intoxication cochléaire (les sifflements seraient pour certains la traduction clinique de l'altération de la perception des sons aigus), il existe souvent malheureusement des perturbations audiométriques sans manifestations subjectives concomitantes. L'inverse est également possible et nombre de sujets accusent des bourdonnements d'oreille alors que leur perception auditive contrôlée par un examen audiométrique sérieux n'est pas altérée.

2. MODALITÉS D'APPARITION

Il semble bien établi que certains facteurs conditionnent l'apparition des phénomènes que nous venons d'étudier.

En premier lieu, la forme même sous laquelle la streptomycine est administrée : *la dihydrostreptomycine est beaucoup plus nocive pour la cochlée que le sulfate de streptomycine*. L'atteinte qu'elle détermine est plus précoce et souvent plus brutale ; elle est certainement plus fréquente :

— COHEN et coll. [15] :

— 11 % d'atteintes cochléaires avec le sulfate ;

— 31 % d'atteintes cochléaires avec la dihydrostreptomycine.

— MAHADY et coll. [46] :

— 18 % après sulfate de streptomycine ;

— contre 28 % après dihydrostreptomycine.

Enfin c'est avec elle que l'on voit se développer des surdités, même après arrêt du traitement.

Il est en outre communément admis que la *dose globale* de streptomycine administrée joue un rôle très important dans le déclenchement des phénomènes toxiques. Ceux-ci sont d'autant plus graves et fréquents que la quantité d'antibiotique reçue par un sujet donné est importante ; cette constatation est d'ailleurs valable quelle que soit la forme sous laquelle la streptomycine est injectée.

— MAHADY et coll. utilisant du sulfate de streptomycine, rapportent :

— 2 surdités sur 82 malades ayant reçu moins de 120 g ;

— 18 surdités sur 67 malades ayant reçu plus de 120 g.

Les mêmes auteurs, à l'aide de dihydrostreptomycine, doublent les atteintes (28,5 % contre 14,3 %) lorsqu'ils dépassent 120 g de ce produit.

Enfin, il est certain qu'il existe également une certaine *susceptibilité individuelle*, comme en témoignent les deux cas de surdité cités par BLOCH et ZHA, survenus respectivement au septième et douzième jour du traitement.

3. FRÉQUENCE

Les troubles que nous venons de définir sont-ils fréquents ?

Certains, comme MATTEL, nient purement leur origine streptomycinique ; ils attribuent les surdités observées à une localisation de la maladie tuberculeuse elle-même au niveau de la huitième paire crânienne (nous verrons plus loin le mécanisme invoqué par ces auteurs).

Parmi tous les auteurs pour lesquels la toxicité de la streptomycine au niveau de la cochlée ne fait pas de doute, l'accord est cependant loin d'être établi quant à la fréquence avec laquelle ces troubles sont observés. Ceci peut d'ailleurs s'expliquer en partie par la diversité des conditions expérimentales réalisées au cours des différentes études effectuées sur ce sujet : influence des doses, de la forme même de streptomycine utilisée, de la durée du traitement et des conditions de surveillance... Cependant, les risques sont loin d'être illusoires, comme en témoignent les quelques chiffres que nous avons pu relever et que nous avons classés pour plus de clarté en deux groupes :

a) Après sulfate de streptomycine :

— COHEN et coll. comptent 21 atteintes cochléaires sur 195 malades (11 %).

— MAHADY et coll., 12 atteintes sur 67 malades (18 %).

— FOWLER et SELIGMAN, 53 perturbations de l'audiogramme chez 81 malades (65 %).

b) La *dihydromycine* qui, à l'origine, avait suscité de nombreux espoirs, se montre, à l'usage, encore plus toxique :

— Et. BERNARD et ARNAUD : 5 surdités totales, 3 importantes, 6 légères chez 17 malades ayant reçu de 250 à 350 g de D.H.S.

— COHEN et coll., 60 atteintes cochléaires sur 189 malades (31 %).

— HECK et MINSHAW, 5 atteintes sur 34 malades.

— MAHADY et coll., 20 atteintes sur 70 malades (28 %) ayant reçu plus de 120 g de D.H.S.

— O'CONNORD et coll., 16 malades sur 21 ont un audiogramme perturbé après six mois de D.H.S. à raison de 1,5 g par jour.

En conclusion, l'administration de doses importantes de streptomycine comporte un risque certain et non négligeable de provoquer des lésions de l'appareil cochléaire, aboutissant, dans certains cas, à une véritable surdité d'autant plus grave qu'elle est définitive et pratiquement impossible à appareiller. Ce risque peut être limité dans une certaine mesure par des examens audiométriques systématiques suffisamment fréquents pour déceler l'atteinte lorsqu'elle n'est pas encore perceptible par le malade ; la sanction thérapeutique est, alors, l'arrêt de la streptomycine.

B. — L'ATTEINTE VESTIBULAIRE

1. CARACTÈRES

L'action toxique de la streptomycine porte ici sur le labyrinthe et se traduit cliniquement par des *troubles de la fonction d'équilibration*.

— Les malades accusent fréquemment des *vertiges* survenant aux changements de position brusques, en particulier, le passage de la position de décubitus à la position assise. Ils sont également caractérisés par la sensation de continuation du mouvement commencé, avec tendance à la chute.

On doit les distinguer d'une « sensation vertigineuse », souvent qualifiée à tort par les malades, de vertiges, ou que d'autres décrivent encore comme « l'impression d'avoir la tête vide ». En réalité, ce phénomène ne s'accompagne jamais de tendance à la chute, ni de déplacement des objets dans le champ visuel, comme dans le cas de vertiges vrais d'origine labyrinthique ; de plus, l'examen vestibulaire est normal.

— Ils peuvent, assez souvent, s'accompagner d'une *démarche ébrieuse*, cette dernière étant accentuée lorsque le sujet se trouve à l'obscurité.

— Enfin, on a voulu rattacher à des perturbations des muscles ciliaires, d'origine labyrinthique, les fréquents *troubles de l'accommodation* se traduisant par une vision floue des lointains et une lecture pénible.

De même que les troubles cochléaires sont objectivés par l'audiogramme, un *examen labyrinthique* minutieux permet de déceler l'atteinte vestibulaire. L'existence d'un NYSTAGMUS spontané est fréquente (12 fois sur 35 malades examinés par G. ARNAUD); il s'accompagne, alors, souvent, d'une DÉVIATION SEGMENTAIRE SPONTANÉE dans le sens inverse, au niveau des membres supérieurs. Le TEST DE ROMBERG sensibilisé est positif. Enfin, les ÉPREUVES CALORIQUES DE BARANY montrent, le plus souvent, une hypo ou même une aréflexie labyrinthique totale.

La concordance entre les troubles dont se plaignent les sujets et les résultats de l'examen labyrinthique n'est pas toujours parfaite. Un malade vertigineux peut avoir des réponses normales à l'examen de sa fonction vestibulaire; il arrive aussi qu'un examen labyrinthique systématique mette en évidence une altération sans qu'elle se traduise cliniquement par des troubles de l'équilibre. Il semble que l'on soit en droit d'accorder la même signification à la valeur de l'examen labyrinthique bien conduit qu'aux renseignements fournis par l'audiogramme, en ce sens que des réponses anormales à l'examen vestibulaire peuvent précéder, chez un individu, l'apparition de vertiges.

Enfin, bien que susceptibles de régresser dans de notables proportions à l'arrêt de la streptomycine, régression qui peut s'étaler sur des mois et même des années, ces troubles peuvent, lorsqu'ils sont particulièrement intenses, constituer une véritable infirmité, et dans les cas plus favorables, facilement tolérés dans la journée, ils deviennent très pénibles à l'obscurité.

2. MODALITÉS D'APPARITION — FRÉQUENCE

Leur date d'apparition est beaucoup plus variable que pour l'atteinte cochléaire. C'est parfois dès l'injection des premiers grammes de streptomycine que se manifestent de violents vertiges. Mais, comme pour la cochlée, certains facteurs semblent favoriser le déclenchement des troubles au niveau du labyrinthe. Nous en retiendrons essentiellement deux :

— D'une part, la forme sous laquelle la streptomycine est administrée. C'est de loin le *sulfate de streptomycine* qui provoque le

maximum de troubles. La dihydrostreptomycine est, dans l'ensemble, beaucoup mieux tolérée, alors que, nous l'avons vu, elle est beaucoup plus dangereuse pour la branche cochléaire.

COHEN et coll. rapportent, en effet :

- 47 atteintes vestibulaires sur 195 malades (24 %) avec le sulfate de streptomycine ;
- 16 atteintes vestibulaires sur 189 malades (9 %) avec la dihydrostreptomycine.

MAHADY et coll. [46] dénombrent de leur côté :

- 25 atteintes sur 82 malades (30 %) avec le sulfate ;
- 9 atteintes sur 84 malades (10 %) avec la dihydrostreptomycine.

— D'autre part, la *dose globale* de streptomycine reçue par l'individu semble également avoir une importance considérable si l'on s'en rapporte à une statistique publiée par la « Veterans Administration » en 1947, à l'aide du sulfate de streptomycine.

- 100 % de troubles avec 3 g par jour pendant 120 jours
- 63 % » 2 g » 60 »
- 8 % » 1 g » 120 »
- 3,8 % » 1 g tous les 3 jours

En somme, l'atteinte vestibulaire qui constituait un obstacle majeur lors des premiers traitements effectués avec le sulfate de streptomycine est beaucoup plus rare depuis l'utilisation de la dihydrostreptomycine. Cependant, celle-ci occasionne encore des troubles (dans près de 10 % des cas) dont l'intensité peut conduire à suspendre le traitement. S'ils sont susceptibles de régressions spontanées pouvant aller jusqu'à une *restitutio ad integrum*, leur persistance peut, dans certains cas, constituer une véritable infirmité qui grève lourdement l'avenir social du malade.

C. — HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES EXPÉRIMENTATION

De nombreuses études sur l'animal, des recherches histologiques minutieuses ont sans doute permis de mettre en évidence des lésions anatomiques assez nettes ; elles n'ont cependant pas encore abouti à une explication satisfaisante et complète du mécanisme physio-pathologique de l'atteinte de la huitième paire.

Pour certains, il s'agirait d'une atteinte périphérique portant sur les cellules sensorielles du vestibule et de l'organe de Corti dont les

cils disparaissent dans un premier stade. Dans un deuxième stade, il semble y avoir diminution du nombre de ces cellules avec, au contraire, prolifération des cellules de la couche basale.

Telles sont les constatations de CAUSSE [12] et de HAWKINS [30] sur la souris, en accord avec les études de BERG [5] sur le chat.

D'autres, au contraire, pensent qu'il s'agit d'une atteinte centrale.

Tel est l'avis de STEVENSON qui retrouve une atteinte du noyau vestibulaire inférieur chez le chien [66].

WINSTON et coll. (74) mettent aussi en évidence des altérations profondes des noyaux vestibulaires et cochléaires chez des chats recevant 14 g de D.H.S. en quatorze jours.

Enfin, les autopsies chez l'homme ont montré l'atteinte du noyau de Bechterew et du noyau triangulaire. Rappelons l'opinion de MATTEI [53] qui pense que l'atteinte cochléo-vestibulaire serait due à une localisation nerveuse de la tuberculose au niveau de la huitième paire crânienne. Il appuie sa théorie sur la fréquence beaucoup plus grande des surdités chez les méningitiques traités par la streptomycine que chez les tuberculeux pulmonaires recevant ce même antibiotique. La surdité serait alors la conséquence de séquelles cérébro-méningées démasquées seulement depuis l'ère de la streptomycinothérapie qui permet de sauver ces malades autrefois condamnés sans rémission. En fait, la tuberculose cochléo-vestibulaires semble être assez rare et l'usage de l'isoniazide ne paraît pas avoir « démasqué » de surdités chez les méningitiques...

En conclusion, l'existence de lésions anatomiques précises dues à la toxicité de l'antibiotique de WAKSMAN semble démontrée. Cependant, l'accord n'est pas encore fait sur leur signification exacte. Peut-être faut-il penser avec MARTIN-LALANDE [50] que l'atteinte est « étagée », commençant par la périphérie du nerf auditif et à ce stade réversible ; puis atteignant les noyaux centraux et alors définitive.

CHAPITRE II

Les troubles toxiques dits " mineurs "

Bien connus dès les premiers temps de la streptomycinothérapie, ils ont été longtemps négligés au profit du problème capital posé par l'atteinte cochléo-vestibulaire.

I. — CARACTÈRES

Très polymorphes, ils ont cependant en commun leur caractère *essentiellement transitoire*. Ils apparaissent en général dans les heures qui suivent l'injection de streptomycine et disparaissent spontanément dix ou douze heures plus tard, se reproduisant lors des injections ultérieures, leur survenue se fait selon un rythme régulier qui ne subit guère de rémission. Ils semblent plus intensément ressentis lors de l'administration de streptomycine selon la technique des doses discontinues.

Nous en distinguerons deux groupes principaux :

— Certains évoquent *des réactions de type histaminique*, se manifestant par des troubles vaso-moteurs, de la céphalée, des nausées parfois accompagnées de vomissements, de la diarrhée et même une chute de la pression artérielle.

— D'autres sont au contraire rattachés à *des phénomènes d'intolérance* : éruptions cutanées d'intolérance polymorphes, éosinophilie sanguine ou bien léger décalage thermique réalisant la classique fièvre thérapeutique.

A côté se placent deux autres phénomènes qui semblent actuellement de plus en plus fréquents et retiennent l'attention des cliniciens :

— D'une part, *une sensation de tension des muscles de la face* avec contracture des muscles péri-buccaux et des masséters. Elle

s'accompagne volontiers de paresthésies, et les malades la décrivent souvent comme l'impression ressentie par la présence d'un masque sur la figure. Le nom de « syndrome du masque » a été donné à ce phénomène.

— D'autre part, nombreux sont les sujets qui se plaignent de ressentir une impression de torpeur se traduisant par une *lassitude générale avec paresse intellectuelle*. Il est certain que l'on peut discuter le rôle de la streptomycine lors de troubles aussi vagues qu'une lassitude générale survenant chez des tuberculeux au repos et soumis à l'agression d'autres médicaments, tels l'isoniazide ou l'acide para-amino-salicylique. Cependant, la survenue ou l'accentuation des phénomènes dans les heures qui suivent l'injection de streptomycine semble démontrer la primauté de l'antibiotique de WAKSMAN dans leur déterminisme.

II. — FRÉQUENCE

Si les phénomènes d'intolérance et les réactions de type histaminique étaient très fréquents avec les premières préparations de sulfate de streptomycine, la purification du produit et l'avènement de la dihydrostreptomycine ont largement contribué à les rendre de plus en plus rares.

Cependant notre expérience montre que nombre de malades sont encore « incommodés » dans les heures qui suivent l'injection de streptomycine. Ils se plaignent de céphalée, de torpeur et surtout de cette « sensation de masque » qui semble devenir un obstacle de plus en plus fréquent, puisque BRAILLON (*) l'accuse de « l'avoir obligé à renoncer à la streptomycinothérapie dans 25 à 30 % des cas ».

Nous avons personnellement interrogé 105 malades qui recevaient de la dihydrostreptomycine : 73 accusaient des malaises divers dans les heures suivant l'injection et près d'un tiers réclamaient l'arrêt du traitement en raison de l'intensité de leurs troubles.

Les phénomènes le plus fréquemment rencontrés étaient :

- la sensation de masque ressentie 43 fois ;
- la torpeur retrouvée chez 32 de nos malades ;
- des céphalées présentes chez 18 sujets ;
- enfin, nous avons relevé 7 fois des troubles vaso-moteurs et 4 fois des éruptions cutanées.

* Séance de la Société de la Tuberculose du 15 juin 1957.

En résumé, si l'usage de la dihydrostreptomycine semble avoir amélioré la tolérance globale du médicament, certains auteurs, en raison du risque d'atteinte cochléaire qu'elle présente, lui préfèrent actuellement le sulfate de streptomycine, négligeant les phénomènes mineurs d'intolérance qu'elle peut provoquer. Mais convient-il réellement de considérer comme « mineurs » des troubles qui, même avec la dihydrostreptomycine, peuvent être suffisamment intenses pour contraindre à la suspension du traitement par streptomycine ?

DEUXIÈME PARTIE

Traitement et prophylaxie
des troubles toxiques
dus à la streptomycine

Les traitements proposés pour guérir les troubles provoqués par la streptomycine furent très nombreux mais, il faut le reconnaître, assez peu efficaces dans l'ensemble. Dans le domaine de la prévention, seul l'artifice consistant à n'utiliser que de faibles doses permettait d'entreprendre des traitements sans prendre trop de risques.

Récemment, cependant, les recherches orientées vers la mise au point de formes moins toxiques de streptomycine semblent avoir abouti à un résultat appréciable avec la découverte du pouvoir protecteur de l'acide pantothénique.

Nous allons rappeler, dans un premier chapitre, les diverses méthodes proposées, avant l'emploi de l'acide pantothénique, dans le but de lutter contre la toxicité de la streptomycine ; puis nous ferons état des résultats obtenus avec ce dernier sur le plan expérimental et clinique.

CHAPITRE I

Les méthodes employées avant l'acide pantothénique

A. — LUTTE CONTRE LES TROUBLES DÉCLARÉS

1° *Les antihistaminiques* furent d'abord proposés par BIGNALL et FOWLER. Ces auteurs pensaient, en effet, qu'un processus d'ordre allergique était à l'origine des troubles observés. En fait, si les divers antihistaminiques possèdent effectivement une certaine efficacité contre les « troubles mineurs », ils n'ont jamais permis la récupération d'une audition altérée, ni assuré une protection certaine de la huitième paire crânienne.

2° *L'ergotamine*, préconisée par MARTIN-LALANDE [50] semble avoir donné entre ses mains quelques résultats intéressants sur les vertiges et la céphalée. Par contre, elle ne possède aucune action sur les troubles cochléaires.

3° Envisageant le problème sous un autre angle, KLUYSKENS et CAUSSE avaient remarqué une certaine ressemblance entre les lésions labyrinthiques provoquées par la streptomycine et celles dues à l'arsacétine. Cette constatation fut à l'origine de l'utilisation de la *B mercaptoéthylamine* et du *B.A.L.* Il semble bien que HENNEBERT ait obtenu quelques résultats intéressants en utilisant du *B.A.L.* en solution huileuse additionnée de benzoate de benzyl. JULLIEN et coll., dans une récente publication [38 bis] font également état de résultats favorables. Cependant, outre le fait qu'en d'autres mains cette méthode ne connut que des échecs, il faut souligner que le *B.A.L.* posséderait une action inhibitrice vis-à-vis de la streptomycine et l'on peut se demander si, dans ces conditions, l'administration de cet antibiotique demeure efficace sur la tuberculose.

4° Enfin la *vitaminothérapie*, basée sur la constatation expérimentale de lésions de l'appareil de Corti chez des cobayes carencés en vitamines A, en complexe B ou en acide ascorbique, n'a pas obtenu en clinique humaine les résultats escomptés d'après les succès de TCHIRREN sur l'animal. Peut-être faut-il attribuer cet échec à l'insuffisance des doses administrées alors, puisque JULLIEN prétend obtenir des résultats intéressants avec des doses considérables de complexe B administré en 80 injections intra-veineuses.

5° Nous dirons peu de choses sur les *moyens physiques* : massages du pavillon tubaire, pneumo-aérolisation, sérum salé hypertonique. Toutes ces méthodes sont basées sur l'hypothèse de troubles circulatoires à l'origine des accidents cochléo-vestibulaires. Il semble présomptueux de leur demander la restitution d'une fonction perturbée à la suite de lésions anatomiques indubitables.

En somme, peu de résultats tangibles sur les troubles cochléaires ; par contre, quelques succès ont été enregistrés sur les troubles vestibulaires, encore que les possibilités de régression spontanée soient peut-être à l'origine des résultats obtenus. Il semble d'ailleurs que l'explication de ces échecs puisse être fournie par l'ignorance du processus pathologique exact de phénomènes certainement très complexes.

B. — TENTATIVES PROPHYLACTIQUES

Parallèlement aux différents essais thérapeutiques que nous venons de passer en revue, de nombreux efforts furent tentés dans le but d'éviter l'apparition des accidents toxiques.

1° *Les produits utilisés contre les troubles déclarés* furent également administrés dans un but préventif ; ils s'avérèrent en général incapables de lutter efficacement contre l'apparition des troubles cochléo-vestibulaires. Seuls les antihistaminiques possèdent une efficacité certaine contre le déclenchement des troubles mineurs d'origine allergique.

2° *Les modifications de la forme chimique de streptomycine administrée.*

— La première forme de streptomycine utilisée, le *sulfate*, contenait de nombreuses impuretés responsables d'une grande partie des accidents allergiques. Le perfectionnement des procédés d'extraction permit d'obtenir des préparations beaucoup plus pures et la propor-

tion des accidents allergiques diminua considérablement. Cependant, la toxicité vis-à-vis de la huitième paire crânienne demeurait inchangée.

— PECK et HOFFKINE proposèrent alors de substituer au sulfate de streptomycine, la *dihydrostreptomycine* dont ils avaient obtenu la synthèse par hydrogénation du trihydrochlorure de streptomycine en trihydrochlorure de dihydrostreptomycine. Les résultats obtenus au début de son utilisation clinique furent très encourageants : la tolérance générale était nettement meilleure et l'atteinte labyrinthique beaucoup plus rare qu'avec le sulfate. Cependant, on dut vite se rendre à l'évidence : l'atteinte cochléaire était pratiquement doublée (28 % au lieu de 18 % pour MAHADY et coll., 31 % au lieu de 11 % pour COHEN et coll.). De plus, il semble que son apparition soit beaucoup plus précoce et plus brutale qu'avec le sulfate de streptomycine.

Des essais de purification minutieuse de la dihydrostreptomycine par chromatographie, en vue d'éliminer le rôle éventuel d'impuretés à l'origine de l'atteinte cochléaire, ne furent pas plus heureux. MAHADY et ARMSTRONG [47] rapportent, en effet, 8 perturbations audiométriques survenues chez 24 malades ayant reçu 50 à 200 g de dihydrostreptomycine ainsi purifiée.

L'utilisation de *mélange sulfate de streptomycine - dihydrostreptomycine* devait naturellement naître des constatations précédentes. Cette association à parties égales des deux drogues devait, dans l'esprit de ses promoteurs (POUTSIKA et coll.), diminuer la fréquence des phénomènes toxiques puisque l'une agissait avec prédilection sur la branche cochléaire, l'autre surtout sur le labyrinthe, et que cette méthode équivalait à l'administration de doses moitié moindres de chacune.

En fait, si les études expérimentales de POUTSIKA semblent assez favorables, les essais cliniques de LUMSDEN et POWEL [44] ne sont pas concluants. Récemment, WIER et STOREY [73] ont publié les résultats d'une enquête comparant la tolérance de ce mélange et celle du sulfate. Le pourcentage des accidents cochléaires (38 %) est nettement supérieur à celui des troubles occasionnés par le sulfate (12 %) et très comparable à la dihydrostreptomycine employée pure (31 % pour COHEN et coll.). De plus, il semble que la présence de sulfate dans le mélange, même à ces doses réduites, augmente la proportion des troubles vestibulaires ou « mineurs » par rapport à la dihydrostreptomycine pure.

La plupart des cliniciens accordèrent en fait leur faveur à la dihydrostreptomycine, mieux tolérée par l'organisme en général et le labyrinthe en particulier. Cependant que d'autres remettaient à l'honneur le sulfate, beaucoup moins toxique pour la cochlée. Quoi qu'il

en soit, l'utilisation de la streptomycine restait prudente, par courtes cures, afin d'éviter dans la mesure du possible d'atteindre de fortes doses, responsables dans une grande mesure des accidents cochléo-vestibulaires.

C'est alors que la mise en évidence de l'efficacité clinique supérieure de l'antibiothérapie de longue durée sur les courtes cures et l'abandon de certains traitements locaux, particulièrement du pneumothorax, au profit des antibiotiques ou des agents chimiques antituberculeux, devait mettre les cliniciens devant un nouveau dilemme. Fallait-il faire bénéficier les tuberculeux des bienfaits de la streptomycine en cures prolongées avec la quasi-certitude de voir augmenter la fréquence des accidents cochléaires ? Fallait-il au contraire reculer devant les risques encourus et se priver ainsi d'un atout majeur dans le traitement de la tuberculose ?

3° Un artifice devait apporter une solution à ce problème. C'est la technique de la « *streptomycinothérapie dite discontinue* », les injections ayant lieu non plus quotidiennement, mais un jour sur deux ou sur trois. On peut ainsi administrer la streptomycine plus longtemps puisqu'il faut deux ou trois fois plus de temps pour atteindre les doses seuils considérées comme dangereuses (de l'ordre de 120 à 150 g pour certains auteurs [15 - 45]).

La clinique devait confirmer les espoirs fondés sur cette méthode. L'atteinte du nerf auditif restait rare lorsque l'on se bornait à ne pas dépasser des doses de l'ordre de 120 g, ce qui correspond à peu près à un traitement continu de un an.

L'efficacité thérapeutique d'un tel traitement était considérée par la plupart des phthisiologues comme satisfaisante. Les très importantes statistiques publiées par l'Association des Vétérans aux U.S.A. semblent étayer cette opinion.

Cependant nombre de cliniciens contestent l'efficacité de doses aussi faibles et pensent que des résultats meilleurs sont obtenus avec la posologie quotidienne. D'autres (MATTEI) vont plus loin et préconisent l'administration de doses quotidiennes doubles ou triples. Enfin, même parmi les défenseurs de la posologie fractionnée, beaucoup utilisent des injections quotidiennes au début du traitement dans le but d'obtenir un nettoyage rapide, pour revenir aux doses discontinues dès que les progrès semblent satisfaisants.

De plus, si la technique des « doses discontinues » semblait avoir apporté une solution partielle au problème de la toxicité cochléo-vestibulaire, il n'en restait pas moins vrai que certains sujets développent une surdité même avec des doses minimes. En outre, la fréquence des troubles mineurs n'était pas réduite au cours des traite-

ments discontinus. Il semble, au contraire, que ces troubles soient ressentis avec plus d'acuité le jour de l'injection chez des malades plus ou moins « désaccoutumés » par les deux jours de repos intermédiaires. Des artifices ont été proposés, permettant de les masquer avec plus ou moins de bonheur. Pour notre part, nous avons enregistré quelques succès en diluant au double la poudre de dihydrostreptomycine (intervention de phénomènes osmotiques ?) ou bien en l'administrant le soir : la sensation de torpeur favorise le sommeil qui a par ailleurs l'avantage de masquer les paresthésies faciales et la céphalée.

Au terme de cette rapide étude des diverses méthodes proposées en vue de lutter contre la toxicité de la streptomycine, deux conclusions s'imposent :

- *l'échec pratiquement constant des traitements préconisés pour améliorer les troubles toxiques déclarés ;*
- *l'existence d'une méthode prophylactique réalisée par l'administration discontinue du médicament, valable pour la prévention des troubles cochléaires, à condition de s'en tenir cependant à des doses totales relativement faibles ; elle n'a pas modifié la fréquence des troubles mineurs et son efficacité thérapeutique reste discutée.*

La découverte de l'action protectrice de l'acide pantothénique allait-elle modifier ces données ?

CHAPITRE II

L'acide pantothénique et la prévention des troubles toxiques dus à la streptomycine

C'est à une équipe de chercheurs allemands, sous la conduite de H. KELLER, que nous devons la découverte de l'action protectrice de certaines substances contre la toxicité streptomycinique. Parmi celles-ci, citons les sels de zinc, l'isoniazide et ses dérivés, la leucine, enfin l'acide pantothénique qui semble le plus efficace.

Après quelques rappels d'ordre chimique, nous verrons plus en détail les constatations expérimentales de KELLER et des biochimistes, enfin nous terminerons par une revue des résultats cliniques publiés récemment par les différents auteurs ayant utilisé l'acide pantothénique associé à la streptomycine.

A. — ÉTUDE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

L'acide pantothénique, encore dénommé « Bios II » ou « Facteur antidermatitique des gallinacés », résulte de la combinaison d'un dérivé de l'acide butyrique et de l'amide de l'alanine. Il est présent dans les divers aliments et vraisemblablement stocké dans l'organisme par le foie.

Son intérêt réside dans le rôle important qu'il joue dans les métabolismes intermédiaires. Il constitue en effet le groupement prosthétique du coenzyme A intervenant dans la formation d'acétylcholine et la détoxication de certains médicaments (sulfanilamide). Ce rôle de l'acide pantothénique dans les phénomènes d'acétylation est à rapprocher de récents travaux de HUGUES démontrant l'importance de ce facteur dans la détoxication et l'élimination de l'isoniazide. Enfin, le

Bios II participe au catabolisme glucidique (décarboxylation de l'acide pyruvique); ils semble qu'il intervienne dans l'élaboration des corticoïdes surrénaux (COWGILL et coll.) et la formation des anticorps (PONNELLE).

Le mécanisme de son effet protecteur contre la toxicité streptomycinique ne semble pas encore défini avec certitude. Selon MARQUARDT et ZIEGLER [48], la streptomycine posséderait une action ganglioplégique permettant d'expliquer certains des troubles qu'elle occasionne : vertiges et troubles de l'accommodation. Ces auteurs attribuent à l'acide pantothénique un rôle qu'ils rapprochent de l'action des agents chélateurs, protégeant l'organisme contre les groupements basiques des streptomycines et supprimant du même coup leur pouvoir ganglioplégique.

On peut rapprocher de cette dernière hypothèse les résultats obtenus par AUBRY et par SIGWALD [3] avec le pantothénate de sodium dans le traitement des vertiges d'origines diverses. Ils rapportent 9 améliorations sur 13 cas traités. Plus récemment, CÉLICE et AUBRY [13] ont constaté une nette régression des vertiges chez 6 malades qui avaient manifesté ces phénomènes après streptomycine. Le traitement consistait en une injection quotidienne de 500 mg de pantothénate de sodium répétée pendant une dizaine de jours. Par contre, cette thérapeutique semble pratiquement inefficace sur les troubles cochléaires.

B. — EXPÉRIMENTATION ANIMALE

L'expérimentation sur l'animal permet de mesurer l'influence de l'acide pantothénique à la fois sur la toxicité aiguë de la streptomycine et sur les troubles de la huitième paire crânienne réalisés par l'intoxication chronique.

1. TOXICITÉ AIGUE

Elle fut particulièrement étudiée par KELLER, KRUPP, SOUS et MUCKTER [39 - 40 - 41] en Allemagne, et par DUCROT, LEAU et COSAR [21] en France (SPECIA).

Comme pour tous les médicaments, la toxicité aiguë est mesurée en déterminant la *dose léthale 50* (DL 50) chez l'animal d'expérience, en l'occurrence la souris. Les comparaisons ont été effectuées entre la streptomycine, la dihydrostreptomycine et leurs sels pantothéniques.

Voici les résultats donnés par KELLER et coll. :

- sulfate de streptomycine :
DL 50 = 785 mg/kg de souris
- pantothénate de streptomycine :
DL 50 = 1.500 mg/kg de souris
- mélange streptomycine + D.H.S. :
DL 50 = 1.065 mg/kg de souris
- dihydrostreptomycine :
DL 50 = 1.350 mg/kg de souris
- pantothénate de D.H.S. :
DL 50 = 2.445 mg/kg de souris

On voit que la *DL 50* est pratiquement doublée lorsque l'on passe du sulfate au pantothénate de streptomycine. Le même résultat est obtenu pour la dihydrostreptomycine dont le pantothénate semble en fait moins toxique que le pantothénate de streptomycine.

Parallèlement à ces expériences, des perfusions dans la veine jugulaire de rats ont permis de démontrer que l'administration simultanée de streptomycine ou de dihydrostreptomycine et d'acide pantothénique, était nettement moins efficace que l'utilisation des sels de l'acide pantothénique sous forme de pantothénate de streptomycine ou de dihydrostreptomycine. Les auteurs se bornent à exposer ces faits tout en avouant être incapables de les expliquer, évoquant l'hypothèse d'une action pharmacodynamique spéciale encore inconnue.

Quoi qu'il en soit, il semble qu'à la lumière de ces expériences on puisse considérer que l'administration de streptomycine ou de dihydrostreptomycine sous forme de sels d'acide pantothénique réduit de moitié leur toxicité aiguë.

2. TOXICITÉ CHRONIQUE — ACTION SUR LA HUITIÈME PAIRE CRANIENNE

L'intoxication chronique de l'animal par la streptomycine se traduit, comme chez l'homme, avant tout par une atteinte de la huitième paire crânienne avec manifestations cochléaires et vestibulaires.

a) Toxicité vestibulaire :

L'animal de choix pour cette étude est représenté par le chat, pour son aptitude bien connue à retomber sur ses pattes lorsqu'il est projeté dans l'espace, grâce à une fonction d'équilibration particulièrement développée.

L'administration de sulfate de streptomycine, à la dose de 200 mg par kg et par jour, rend le saut impossible : l'animal est incapable

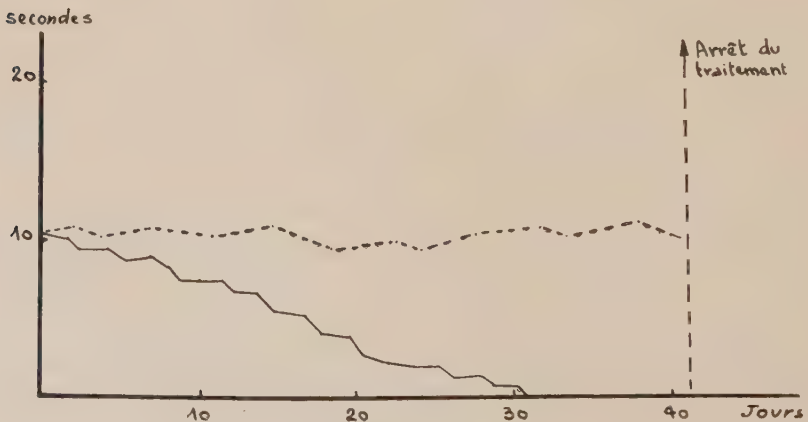
de se recevoir sur ses pattes et tombe sur le côté ou même sur le dos, l'étude de ces phénomènes étant réalisée cinématographiquement et projetée ensuite au ralenti.

Si on injecte alors conjointement à la streptomycine 20 mg de pantothénate de sodium, le saut est pratiquement normal ; seule la marche est légèrement perturbée (DUCROT, LEAU, COSAR).

La mesure du nystagmus post-rotatoire permet également de déterminer chez le chat l'intoxication labyrinthique : on mesure la durée du nystagmus chez un animal que l'on a au préalable enfermé dans une cage tournant à une certaine vitesse pendant un temps donné. Normalement, le nystagmus se manifeste une dizaine de secondes. L'administration de 100 mg de streptomycine base par kg et par jour, provoque en quinze jours une réduction considérable de ce temps aboutissant même à une aréflexie totale au trente et unième jour de l'expérience. Ces phénomènes s'accompagnent d'altération de l'état général avec vomissements et ataxie.

Ici encore, l'adjonction d'acide pantothénique dans la proportion de 20 % permet d'éviter dans une grande mesure les troubles de l'état général et d'obtenir une durée pratiquement normale du nystagmus post-rotatoire.

Nous reproduisons ci-après les courbes de la durée du nystagmus post-rotatoire chez le chat après sulfate de streptomycine (*trait plein*) et après ce même produit additionné d'acide pantothénique dans la proportion de 20 % (*traits pointillés*).



Enfin, parallèlement à ces expériences, A. MASSON [51] a étudié l'action de la streptomycine et de la dihydrostreptomycine sur le com-

portement du cyprin doré. L'anatomie et la physiologie comparée ont, en effet, démontré que la ligne latérale des poissons semble être l'équivalent des canaux semi-circulaires de l'oreille interne des vertébrés supérieurs en ce qui concerne tout au moins la fonction de l'équilibration. Un dosage quantitatif de la concentration de streptomycine dans l'eau où vivent ces poissons, peut alors être effectué en fonction de l'intensité liminaire de courant provoquant des réactions de galvanotropisme. L'addition de pantothénate de sodium abolit en partie les effets toxiques observés avec la streptomycine ou la dihydrostreptomycine.

b) Toxicité cochléaire :

La difficulté d'apprécier chez l'animal l'altération de l'audition a été tournée par COURVOISIER et LEAU à l'aide d'un artifice particulièrement ingénieux.

Un groupe de rats est dressé à répondre, par un réflexe conditionné, à un son donné (800 hertz). Ce son est plus ou moins intense et permet de déterminer avec précision le seuil d'audition de l'animal.

Quatre groupes de 10 rats ainsi dressés reçoivent :

- le premier groupe : 200 mg/kg/jour de streptomycine ;
- le deuxième groupe : 200 mg/kg/jour de dihydrostreptomycine ;
- le troisième groupe : 200 mg/kg/jour de pantothénate de streptomycine ;
- le quatrième groupe : 200 mg/kg/jour de pantothénate de D.H.S.

Les troubles apparaissent en général entre le quarantième et le cinquantième jour. Le tableau suivant synthétise l'ensemble des constatations effectuées au soixante-dixième jour de l'expérience.

	Audition normale	Audition atténuée	Surdité
1 ^{er} groupe (S.)	1	4	5
2 ^e groupe (D.H.S.)	0	2	8
3 ^e groupe (P. de S.)	5	5	0
4 ^e groupe (P. de D.H.S.) ..	8	2	0

Malgré le petit nombre de rats constituant chaque série, les résultats sont suffisamment nets pour être démonstratifs. L'administration des sels pantothéniques réduit considérablement la toxicité de la

streptomycine sur la cochlée des rats. Comme lors de l'étude de la toxicité aiguë, le pantothénate de dihydrostreptomycine semble ici encore moins toxique que le pantothénate de streptomycine.

Dans une autre série d'expériences, les auteurs utilisant divers pourcentages de pantothénate de dihydrostreptomycine associés à la dihydrostreptomycine, ont cherché à déterminer la concentration minima susceptible d'apporter une protection efficace. Il semble que le mélange comportant 20 % de pantothénate de dihydrostreptomycine et 80 % de dihydromycine base réalise la meilleure prophylaxie. C'est ce pourcentage qui a été adopté en clinique humaine.

En conclusion, il semble que *la rigueur des conditions expérimentales exigées par l'équipe de KELLER et par DUCROT et ses collaborateurs autorise à considérer l'acide pantothénique comme un excellent antidote de la toxicité streptomycinique*. Il restait, pour ces auteurs, à s'assurer que cette diminution de toxicité ne s'accompagnait pas d'une réduction parallèle du pouvoir bactériostatique.

C. — ACTIVITÉ BACTÉRIOSTATIQUE

a) *In vitro* :

KELLER et coll. [39] ont montré que l'activité bactériostatique des pantothénates de streptomycine et de dihydrostreptomycine était absolument comparable à celle des sels de streptomycine et de dihydrostreptomycine utilisés habituellement.

Il semble qu'il n'existe ni antagonisme ni synergie entre l'acide pantothénique et la streptomycine ou la dihydrostreptomycine.

En France, TACQUET et coll. [68] ont étudié l'action des pantothénates de streptomycine et de D.H.S. sur 112 souches de B.K. sensibles ou résistants à la streptomycine ou à la D.H.S. Ils concluent à une action bactériostatique très comparable.

b) *In vivo* :

L'action antibiotique des pantothénates fut également étudiée par l'équipe de KELLER sur l'œuf de poule embryonné inoculé avec la souche H 37 Rv. Les études de ces auteurs ne permirent de mettre en évidence aucune différence d'activité bactériostatique des streptomycines modifiées par l'acide pantothénique.

Signalons que certains auteurs [19] ont cru cependant trouver un renforcement de l'action des antibiotiques chez des malades soumis

depuis longtemps à l'action de ces médicaments et considérés comme résistants. Cependant, cette étude est très restreinte quant au nombre de malades observés et surtout manque de notions précises sur les recherches de résistances effectuées.

En fait, il semble fort probable, d'après les résultats de ces enquêtes bactériologiques, que *l'adjonction d'acide pantothénique ne modifie pas le pouvoir bactériostatique de l'antibiotique de WAKSMAN*. Peut-être les résultats cliniques spectaculaires obtenus par certains auteurs (DAS NEVES ALMEIDA) ne sont-ils dus qu'à l'efficacité de doses plus fortes autorisées par la meilleure tolérance du médicament. C'est, nous le verrons, l'impression qui semble se dégager de l'expérimentation en clinique humaine que nous allons maintenant envisager.

D. — RÉSULTATS CLINIQUES

L'application au traitement de la tuberculose pulmonaire humaine de cette nouvelle présentation de streptomycine allait-elle se révéler aussi satisfaisante que l'expérimentation animale ? La tolérance du nouveau médicament par l'organisme humain serait-elle aussi bonne que chez la souris ou le rat... la réduction de la toxicité cochléo-vestibulaire ne serait-elle pas compensée par une moins bonne tolérance au niveau d'autres organes ? Allait-on enfin pouvoir utiliser sans risque de fortes doses quotidiennes et peut-être modifier le schéma thérapeutique classique de la tuberculose.

Nous nous bornerons à exposer dans ce chapitre les résultats obtenus par les différents auteurs ayant jusqu'à présent utilisé l'acide pantothénique. Ces publications sont à vrai dire assez hétérogènes quant aux conditions dans lesquelles elles ont été réalisées : doses, utilisation de pantothénate de dihydrostreptomycine (), de streptomycine (**), tuberculoses pulmonaires ou autres, type de malades (adultes, enfants, sujets considérés comme résistants). Certains auteurs ont uniquement considéré la tolérance cochléo-vestibulaire, d'autres l'action sur les « troubles mineurs », ou encore ne se sont attachés qu'à l'intérêt présenté par la bonne tolérance des fortes doses chez certains malades gravissimes.*

Cependant, nous pensons que ces différentes études se complètent mutuellement et qu'il est ainsi possible d'en tirer quelques considé-

(*) Ou didrothénate pour les auteurs allemands.

(**) Ou streptothénate pour ces mêmes auteurs.

rations valables sur l'efficacité et la tolérance de ces streptomycines dites à « toxicité diminuée » par association de l'acide pantothénique.

Ce sont les auteurs d'outre-Rhin qui furent les premiers à mettre en application les découvertes de KELLER (publications du *Troisième Symposium sur les Antibiotiques* tenu à Washington les 2, 3 et 4 novembre 1955). Ce sont eux aussi qui semblent avoir jusqu'alors réuni le plus grand nombre d'observations.

GLOGOWSKI a traité 188 adultes atteints de tuberculose osseuse avec du « didrothénate » (*) administré à raison de 3 et 4 g par jour jusqu'à un maximum de 100 g.

Il note une *très bonne tolérance* du produit, en particulier au niveau de la huitième paire crânienne (il est vrai que la dose maxima fixée à 100 g est en réalité une dose relativement faible et habituellement bien tolérée par le nerf auditif, même avec la D.H.S.). L'auteur attribue à l'importance des doses administrées chaque jour, les excellents résultats cliniques obtenus.

SIMON soigne 88 enfants par les « thénates ». Il ne dépasse pas une dose maxima de 50 g au total.

La *tolérance générale* est excellente. L'auteur a fait pratiquer 21 examens de la fonction cochléaire et note une seule fois un déficit portant sur les fréquences aiguës. La fonction vestibulaire a été trouvée 5 fois atteinte sur les 21 malades examinés.

L'efficacité clinique semble, à SIMON, très comparable à celle des streptomycines classiques.

JACQUARD et BECHT ont administré du streptothénate à 46 malades. Les doses utilisées ont été relativement faibles (2 g injectés deux ou trois fois par semaine pendant trois ou quatre mois), la tolérance et les résultats cliniques ont été très satisfaisants.

Il n'est pas fait état par les auteurs d'une étude précise de la tolérance cochléo-vestibulaire.

La *publication de HEIN*, de Vienne, est intéressante par le nombre de cas collectés (229) et l'étude audiométrique précise qui en a été faite.

Tous les malades reçurent 1 ou 2 g de streptothénate ou de didrothénate par jour (les auteurs ne notent aucune différence d'action entre ces deux produits et le sulfate de streptomycine).

La *tolérance globale* est jugée excellente par HEIN.

(*) Association de 20 % de pantothénate de dihydrostreptomycine et de 80 % de dihydrostreptomycine base.

Nous reproduisons ci-dessous le tableau résumant les résultats de l'étude audiométrique réalisée par BENITZ [4].

<i>Nombre des malades</i>	<i>Dose</i>	<i>Troubles toxiques</i>
229	1 - 20	0
184	21 - 40	4 troubles vestibulaires
110	41 - 60	0
88	61 - 80	0
70	81 - 100	1 trouble cochléaire
58	101 - 150	2 troubles vestibulaires
34	151 - 200	0
17	200 et plus	2 troubles cochléaires 1 trouble cochléo-vestibulaire

Les quatre troubles vestibulaires précoces se rapportent au streptothénate et seraient pour les auteurs la conséquence d'une susceptibilité individuelle. Ils régressèrent dans 3 cas.

Les troubles cochléaires (4 cas) sont observés pour des doses globales relativement fortes (80 g et 200 g). Nous pensons intéressant de rappeler que MAHADY et coll. observent 20 troubles cochléaires sur 70 après 120 g de dihydrostreptomycine.

BENITZ conclut à une action protectrice certaine de l'acide pantothénique. Il recommande cependant une certaine prudence dans l'utilisation des streptomycines ainsi « détoxiquées » puisqu'elles sont encore capables de provoquer quelques rares cas de surdité.

DAS NEVES ALMEIDA [19] et VAN ACKEREN [70] publient quelques exemples particulièrement frappants de l'intérêt apporté par le didrothénate en permettant l'utilisation de doses massives (jusqu'à 4 g quotidiens). Ils obtiennent ainsi des résultats inespérés avec les doses usuellement administrées.

Nous avons vu que DAS ALMEIDA attribuait ces résultats à un renforcement de l'action bactériostatique par l'acide pantothénique. Il faudrait, pour se ranger à son opinion, avoir en main une étude précise de la résistance des germes en cause. Il ne semble pas qu'elle ait été faite. Il est probable que l'importance des doses utilisées justifie à elle seule les résultats obtenus.

En France, les premières publications remontent au début de l'année 1956.

LESOBRE et VERNEY rapportent 8 observations dans lesquelles l'utilisation de 6724 R.P. permit d'administrer avec un minimum d'inconvénients de fortes doses quotidiennes de streptomycine. Les résultats cliniques ont été dans l'ensemble très favorables. La tolérance globale bonne et dans certains cas supérieure à la D.H.S. précédemment utilisée.

L'étude audiométrique a été effectuée chez 5 des malades de LESOBRE et coll. 3 ont parfaitement toléré le 6724 R.P., 2 par contre semblent avoir subi quelques discrètes perturbations. Tous deux ont reçu d'assez fortes doses (150 et 180 g) et l'un était déjà porteur d'une surdité de perception consécutive à l'administration antérieure de 300 g de streptomycine.

Les auteurs se croient autorisés à conclure à une excellente tolérance de cette présentation de streptomycine puisque des doses de l'ordre de 3 et 5 grammes quotidiens ont pu être injectées sans occasionner de troubles majeurs (les 2 cas de perturbations cochléaires portent sur les fréquences aiguës et ne constituent pas un handicap pour la vie sociale des malades).

CÉLICE et coll. publient 4 observations mettant en valeur l'intérêt du 6724 R.P. sur le plan clinique : deux observations font état de l'excellente tolérance de ce produit chez des malades considérablement gênés par l'administration de dihydrostreptomycine ; deux autres attestent l'efficacité clinique de fortes doses quotidiennes.

C'est également la conclusion qu'il faut tirer des 4 observations rapportées par DUSSERT dans lesquelles l'utilisation du 6724 R.P. à des doses quotidiennes doubles ou triples de la dose classique permit d'enregistrer des succès thérapeutiques inespérés avec la posologie classique.

GERBAUX, de son côté, cite le cas d'un enfant atteint d'une tuberculose grave et chez lequel des troubles auditifs avaient commencé à apparaître à la suite d'un traitement par streptomycine. Le passage au 6724 R.P. permit de poursuivre avec succès la thérapeutique, sans aggravation de l'atteinte de la huitième paire.

Un peu plus tard, TACQUET et coll. constatent l'excellente tolérance du 6724 R.P. par 19 malades ayant présenté des troubles relativement importants lors de l'administration de D.H.S., en particulier des acouphènes, des vertiges, des troubles visuels et des éruptions cutanées qui furent supprimés ou notablement améliorés par la substitution du 6724 R.P. à la D.H.S.

Nous avons vu plus haut que cette étude clinique se complète d'une expérimentation bactériologique soigneuse conduisant à l'identité d'action du 6724 R.P. et de la streptomycine ordinaire.

Enfin, dans une publication à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, contemporaine de l'exposé de nos propres travaux à la Société de la Tuberculose (*), VÉRAN et coll. font état de l'excellente tolérance de la dihydrostreptomycine pantothénique chez 35 malades.

Cette étude est extrêmement intéressante sur le plan audiométrique puisque 25 des sujets de VÉRAN étaient porteurs de tares auditives (9 n'étaient pas dues à la streptomycine).

— 2 surdités de perception dues à la dihydrostreptomycine (après 300 et 220 g) furent aggravées, l'une après 10 g, l'autre après 120 g de 6724 R.P.

— 3 malades porteurs d'une tare auditive développèrent une surdité de perception discrète après 250 et 200 g de 6724 R.P.

— Enfin 3 malades normaux au début de l'étude, eurent un audiogramme perturbé deux fois après 120 g et une fois après 300 g de 6724 R.P.

En somme, toutes ces atteintes sauf une surviennent après des doses relativement élevées de 6724 R.P. et, sauf l'aggravation de la surdité importante existant chez 2 malades ayant auparavant reçu de fortes doses de dihydrostreptomycine, les atteintes observées furent purement audiométriques, donc non perçues par le malade.

Sur le plan clinique, les auteurs observent d'excellents résultats sur les formes graves et récentes ; ils les attribuent à l'importance de la dose administrée quotidiennement, que seule la parfaite tolérance du 6724 R.P. leur a permis de porter à 2 et 3 g par jour sans trop de risques. Par contre, l'efficacité semble moins nette sur les tuberculoses anciennes.

Enfin, ils n'observent pas de modification significative de la résistance des bacilles.

Au terme de ce rappel des principaux travaux effectués sur le plan chimique, physiologique et clinique, il semblait que l'on soit autorisé à considérer l'acide pantothénique comme le meilleur antidote que nous puissions opposer actuellement à la toxicité de la streptomycine. Nous avons pu en faire bénéficier les malades du Centre Edouard RIST ; c'est l'exposé des résultats obtenus, objet du présent travail, que nous allons à présent aborder.

(*) THIBIER, LEPEUPLE, VIVIEN, ARNAUD, ESTELLON, ASTRIE, « La tolérance de la dihydrostreptomycine pantothénique au cours d'un an d'essai clinique », Soc. Fr. Tub., séance du 15 juin 1957.

TROISIÈME PARTIE

Résultats obtenus

au cours de quatorze mois d'utilisation
de la dihydromycine pantothénique
au Centre Edouard Rist

CHAPITRE I

Conditions générales de notre essai

Nous avons déjà évoqué les circonstances qui nous ont amené à utiliser la nouvelle préparation de streptomycine réalisée par les Laboratoires SPECIA (6724 R.P.).

Le Centre Edouard RIST où cette expérimentation a été effectuée, est un établissement de pré-cure faisant partie de la Fondation « Sanatorium des Etudiants de France », dans lequel sont soignés 115 étudiants des deux sexes atteints de tuberculose pulmonaire.

La totalité de nos malades recevaient des antibiotiques, plus des 2/3 sous forme de streptomycine associée aux autres antibacillaires courants (isoniazide et acide para-amino-salicylique). La fréquence des phénomènes d'intolérance provoqués par l'antibiotique de WAKSMAN atteignait près de 60 % des sujets ; ils étaient souvent si intenses que de nombreux malades nous réclamaient l'arrêt de leur traitement.

I. — CHOIX DES SUJETS

Le travail que nous présentons rapporte l'observation de 109 malades qui reçurent du 6724 R.P. entre le 1^{er} janvier 1956 et le 28 février 1957. Ce sont tous des adultes jeunes (âge moyen : vingt-cinq ans) et de formation intellectuelle relativement homogène, ce qui présente à nos yeux deux avantages :

— D'une part, leur âge permet d'éliminer certaines hypoacusies imputables à la sénescence et signalées comme particulièrement fréquentes dans les services hospitaliers courants (MATTEI).

— D'autre part, le fait que ces malades soient tous de jeunes universitaires augmente peut-être un peu l'évaluation des troubles subjectifs (nous pensons en particulier à l'asthénie intellectuelle) mais permet cependant d'enregistrer des réponses plus cohérentes et d'espérer une coopération plus complète des sujets.

Nous avons réparti ces 109 malades en deux groupes :

— *Premier groupe :*

Quatre-vingt-quatre malades qui avaient déjà reçu de la streptomycine sous forme de sulfate ou le plus souvent de dihydrostreptomycine. Le 6724 R.P. fut substitué à la suite de phénomènes d'intolérance (64 fois) ou bien devant l'importance des doses déjà reçues nous faisant redouter l'apparition de troubles importants (20 fois).

— *Deuxième groupe :*

Vingt-cinq sujets n'ayant jamais reçu de streptomycine avant leur admission au Centre E. RIST, et qui reçurent d'emblée le 6724 R.P. Le petit nombre de malades constituant cette catégorie tient au fait que beaucoup de nos tuberculeux arrivent dans le service avec un traitement déjà institué et comportant de la dihydrostreptomycine ordinaire. Nous les avons donc classés dans le premier groupe.

II. — POSOLOGIE

DOSES GLOBALES DE 6724 R.P. ADMINISTRÉES

Le produit utilisé (6724 R.P.) est un mélange de 80 % de sulfate de dihydrostreptomycine et de 20 % de pantothénate de dihydrostreptomycine. Il est présenté sous forme de poudre en flacons stérilisés. Il convient d'utiliser l'eau distillée comme solvant, de préférence au sérum physiologique qui a tendance à augmenter l'hypertonie de la solution injectée et peut être à l'origine de certains troubles mineurs.

— Nous avons administré le 6724 R.P. à raison de 1 g tous les trois jours chez 72 malades. D'autre part, 37 autres sujets reçurent 1 g ou 1,5 g quotidiens.

— Enfin, nous avons éliminé de notre enquête tous les sujets qui n'avaient pas reçu de 6724 R.P. pendant au moins un mois (soit un minimum de 10 g en cas de posologie discontinue). La dose maxima administrée fut 240 g.

Le tableau suivant donnera une idée des doses totales reçues par nos malades :

<i>Doses de 6724 R.P. Nombre de malades</i>	
10 - 30 g	31
31 - 60 g	36
61 - 100 g	18
101 - 150 g	16
151 g et au-dessus ..	8

III. — DURÉE DES TRAITEMENTS

Ayant choisi d'étudier la tolérance du 6724 R.P. dans le courant d'une expérience clinique de quatorze mois, nous n'avons pas limité à une durée arbitraire la durée du traitement. Nous avons fixé une limite inférieure : un mois, mais tous les malades entrant dans notre enquête ont en fait reçu le nouveau produit pendant des périodes très variables s'étendant de un à treize mois.

— 10 malades ont eu 1 mois de traitement				
— 20	»	»	2	»
— 19	»	»	3	»
— 18	»	»	4	»
— 12	»	»	5	»
— 9	»	»	6	»
— 6	»	»	7	»
— 7	»	»	8	»
— 8	»	»	plus de 9 mois	

IV. — MODALITÉS DE LA SURVEILLANCE CLINIQUE DES SUJETS

Chacun des malades recevant du 6724 R.P. fut soumis à une surveillance clinique quotidienne à la recherche des petits troubles.

Un bilan rénal et sanguin fut effectué systématiquement au début et en cours de traitement.

La tolérance au niveau du nerf auditif a été régulièrement contrôlée par des audiogrammes systématiques dans le but de dépister les atteintes à leur tout début.

Enfin, il va sans dire que les sujets du premier groupe furent soigneusement interrogés sur les troubles qu'ils accusaient lors des injections de dihydrostreptomycine avant de recevoir le 6724 R.P. et l'évolution de leurs troubles minutieusement suivie au cours du traitement par le 6724 R.P.

A côté de cette appréciation de la tolérance du nouveau produit, nous avons tenté, dans la mesure où cette étude peut se faire avec un minimum d'objectivité, de comparer son efficacité clinique, radiologique et bactériologique avec les préparations ordinaires de streptomycine.

CHAPITRE II

Toxicité vis-à-vis de la VIII^e paire

I. — TROUBLES VESTIBULAIRES

Ils furent pratiquement inexistantes. Un seul de nos malades accusa une sensation vertigineuse aux changements de position, en particulier passage de la position de décubitus à la station debout. Ce trouble, apparu après environ 150 g de 6724 R.P., fut transitoire.

Un examen de la fonction vestibulaire (Docteur ARNAUD) ne montra qu'un léger nystagmus de fixation et put être considéré comme normal. L'avenir fut d'ailleurs favorable puisque ce trouble disparut spontanément en quelques jours et que l'administration du 6724 R.P. put être continuée pour dépasser 200 g.

Par contre, certains malades du premier groupe (6724 R.P. succédant au sulfate ou à la D.H.S.) se plaignaient de vertiges ou bien avaient eu d'importants troubles de l'équilibre lors de traitements antérieurs. Ils se félicitent dans l'ensemble de la tolérance du nouveau produit.

VERTIGES	1 ^{er} GROUPE (84 malades)	2 ^e GROUPE (25 malades)
Avant 6724 R.P. ..	7	0
— améliorés ...	5	0
— stationnaires .	2	0
— aggravés	0	0
Troubles apparus sous 6724 R.P. ..	1 (transitoire)	0

Sur les 7 malades qui se plaignaient de vertiges avant l'utilisation de la dihydromycine pantothénique, 4 avaient reçu du sulfate de streptomycine plusieurs années auparavant à doses assez fortes (115,

320, 77 et 130 g), 3 avaient gardé des séquelles relativement marquées avec sensation vertigineuse aux changements d'attitudes, tendance à la chute dans l'obscurité.

Chez 3 d'entre eux, l'administration de 6724 R.P. amena une nette amélioration des troubles, en particulier chez un malade qui avait manifesté de violents vertiges après 115 g de sulfate de streptomycine et qui n'a accusé aucun trouble après 50 g de 6724 R.P. Une injection involontaire de dihydrostreptomycine qui déclencha vertiges et malaises intenses chez ce dernier malade, vint confirmer en quelque sorte expérimentalement l'intérêt de l'association de l'acide pantothénique.

Chez le quatrième malade qui avait d'importantes séquelles vestibulaires (chute à l'obscurité) dues à l'administration plusieurs années auparavant de 130 g de sulfate de streptomycine, 25 g de 6724 R.P. furent tolérés sans accentuation des troubles.

Les 3 derniers malades accusaient des vertiges après administration de dihydrostreptomycine.

— L'un avait reçu 120 g de D.H.S. et fut nettement amélioré par 25 g de 6724 R.P.

— L'autre, qui avait reçu également 120 g de D.H.S., ne signala aucune amélioration après 20 g de 6724 R.P. Son examen labyrinthique montrait alors un Romberg sensibilisé avec chute à droite et une hyperreflectivité droite à l'épreuve de Barany.

— Enfin, la dernière malade avait accusé de violents vertiges avec rash scarlatiniforme et température à 40° après 5 g de sulfate de streptomycine.

La substitution de la dihydrostreptomycine amena une amélioration des symptômes avec cependant persistance de malaise général et sensation vertigineuse le jour de l'injection (la D.H.S. étant administrée un jour sur trois); le 6724 R.P. fut alors essayé chez cette malade avec plein succès, puisqu'elle put en recevoir 105 g sans manifester aucun trouble. Une injection test de D.H.S. provoqua des vertiges marqués avec « sensation d'oreilles bouchées » accompagnés de malaise général et servit de contre-épreuve.

EN CONCLUSION :

Sur 109 malades, nous n'eûmes à attribuer au 6724 R.P. qu'un seul trouble de la fonction vestibulaire, encore convient-il de noter qu'il fut transitoire et ne s'accompagna d'aucune perturbation objective du labyrinthe.

Par contre, 5 malades sur 7 supportèrent nettement mieux la dihydrostreptomycine pantothénique que les autres formes de streptomycine.

II. — ACOUPHÈNES

Relativement fréquents au cours des traitements par le sulfate de streptomycine ou la D.H.S., certains ont voulu voir en eux des signes d'alarmes d'une atteinte cochléaire débutante.

Nous les avons retrouvés chez 21 des 84 malades du premier groupe, l'étude audiométrique comparative a montré 12 fois un audiogramme normal, 4 fois une surdité de transmission et 5 fois une surdité de perception.

Voici résumé en un tableau l'ensemble de nos constatations.

ACOUPHÈNES	1 ^{er} GROUPE (84 malades)	2 ^e GROUPE (15 malades)
Avant 6724 R.P. . .	21	2
— améliorés	12	1
— stationnaires . .	9	0
— aggravés	0	1
Troubles apparus sous 6724 R.P. . .	5	2

a) Ainsi sur les 84 malades du premier groupe, 21 (soit le 1/4) présentaient bourdonnements ou sifflements. L'étude audiométrique comparative effectuée chez 64 de ces malades a montré :

- 52 audiogrammes normaux : 12 avaient des acouphènes ;
- 4 surdités de transmission : 4 avaient des acouphènes ;
- 8 surdités de perception : 5 avaient des acouphènes.

Parmi les 12 malades améliorés, nous relevons :

- 7 ayant une audition normale ;
- 3 surdités de transmission ;
- 2 surdités de perception.

En somme, il existe certainement une plus grande fréquence des acouphènes chez les sujets présentant une atteinte cochléaire que chez les sujets ayant un audiogramme normal.

Par contre, les améliorations enregistrées au cours du traitement par le 6724 R.P. se manifestent essentiellement chez les malades ne présentant pas d'atteinte cochléaire à l'examen audiométrique (7 sur 12) et chez ceux qui sont atteints de surdité de transmission (3 sur 4).

Nous avons enfin observé 5 fois l'apparition de bourdonnements ou de sifflements après administration de 6724 R.P. chez des malades pour lesquels la D.H.S. n'avait pas entraîné de troubles de ce type. Voici brièvement résumée l'analyse de ces 5 cas :

CAS N° 1. — Mlle Ag..., 25 ans ; a reçu 90 g de streptomycine en 1954, pas de troubles. Début du 6724 R.P. le 7 février 1956. Apparition presque immédiate de *bourdonnements*. Audiogramme du 23 février 1956 normal. Poursuite du traitement (1 g tous les 3 jours). Reçoit 80 g de 6724 R.P., persistance de discrets bourdonnements. *Audiogrammes* du 12 juin 1956 et du 29 septembre 1956 normaux.

CAS N° 2. — M. Lu..., 22 ans a reçu 12 g de D.H.S. avant d'être mis au 6724 R.P. le 14 septembre 1956 à raison de 1 g par jour. L'audiogramme du 26 octobre 1956 montre une audition normale à gauche mais *une chute sur les 4000 et 8000 à droite avec recrutement*. A ce moment, *sifflements*. Poursuite du 6724 R.P. jusqu'au 10 novembre 1956 ; a reçu à cette date 60 g de 6724 R.P. Audiogramme du 20 décembre 1956 (2 mois après) aucun changement de la surdité de perception de l'oreille droite. Audition gauche toujours normale.

CAS N° 3. — M. Mono..., 21 ans, a reçu 60 g en 1954-1955. Reçoit 1 g par jour de 6724 R.P. à partir de janvier 1956. Audiogramme du 9 mai 1956 : *surdité de perception bilatérale portant sur les 8000. Bourdonnements et sifflements* A reçu à cette date 92 g de 6724 R.P.

Suspension momentanée de la streptomycine.

Reprise le 28 juin 1956 (1 g tous les 3 jours). Audiogrammes du 31 juillet 1956 et du 3 août 1956 inchangés, persistance des acouphènes. Arrêts du 6724 R.P. le 6 septembre 1956 après 117 g.

CAS N° 4. — M. Owo..., 24 ans, a reçu 60 g de sulfate de streptomycine en 1950. Puis 110 g de D.H.S. en 1955. Un audiogramme du 16 janvier 1956 montre une surdité de perception bilatérale sur les 8000. Pas d'accouphènes. Devant la nécessité de poursuivre le traitement, substitution du 6724 R.P. à la D.H.S. (1 g par jour). Audiogramme du 28 avril 1956 inchangé après 87 g de 6724 R.P. Apparition de *bourdonnements* en août 1956. Audiogramme du 21 août 1956, *légère aggravation avec progression de la surdité de perception sur les 4000*. Arrêt du 6724 R.P. après 130 g. Un audiogramme de contrôle le 8 mars 1957 a montré une stabilité de la perte auditive sur les aigus avec présence de recrutement. Les bourdonnements ont pratiquement disparus.

CAS N° 5. — M. Trou..., reçoit 80 g de D.H.S. jusqu'en octobre 1956. Audiogramme du 16 octobre 1956 : léger déficit (25 dB). Bilatéral sur les 8000. Début du traitement par 6724 R.P. (1 g par jour). Audiogrammes du 15 décembre 1956 et du 19 janvier 1957 : *aggravation progressive du déficit sur le 4000 et le 8000 (— 45 dB) recrutement*. Apparition de *sifflements* ; arrêt du traitement le 22 janvier 1957 après 81 g. Persistance des sifflements.

DISCUSSION

En dehors du premier cas où l'on ne peut noter de corrélation entre acouphène et atteinte cochléaire objective, les 4 cas suivants ont montré la coexistence d'acouphènes (essentiellement des sifflements) avec une atteinte cochléaire de type perception.

Si le cas n° 2 ne peut être attribué avec certitude à l'action toxique de la streptomycine, les 3 derniers sont sans aucun doute dus à l'administration de ce médicament. L'apparition de sifflements fut d'ailleurs contemporaine de l'aggravation de l'audiogramme dans les cas n°s 4 et 5.

b) Parmi les 25 malades du deuxième groupe :

— 2 avaient des acouphènes avant tout traitement :

Mme Let..., 43 ans, bourdonnements d'oreille très anciens. Début du traitement par 6724 R.P. le 12 janvier 1956. Audiogramme du 22 février 1956 : surdité de perception bilatérale à — 40 dB portant sur 4000 à 8000. Poursuite du traitement. Audiogramme du 11 avril 1956 : identique à ce moment.

Mme Let... signale *la diminution de ses bourdonnements*. Audiogramme du 12 décembre 1956 : légère aggravation de la surdité de perception. Il n'existe plus de bourdonnements. Arrêt du 6724 R.P. après 130 g au total.

Mlle Rav..., 25 ans, bourdonnements et sifflements avant tout traitement. Audiogramme du 16 janvier 1956 : surdité de perception bilatérale importante : — 45 dB portant sur 1000 à 8000 et — 35 dB portant sur 250 et 500. Début du 6724 R.P. dont elle reçoit 63 g. Sans modification du tracé audiométrique (audiogrammes des 23 février, 19 mars et 13 avril 1956).

Accuse alors une *légère accentuation des sifflements*.

— 2 autres virent apparaître des bourdonnements :

Mlle Pee..., 22 ans, se plaint de *bourdonnements assez discrets dès les premiers grammes de 6724 R.P.* ; ils s'accompagnent de céphalée et de paresthésies faciales. Audiogramme normal. Traitement poursuivi. Reçoit 85 g sans aggravation des bourdonnements et sans modification de l'audiogramme.

M. Mad..., 25 ans, reçoit d'abord 60 g de 6724 R.P. sans aucun trouble. Signale alors *l'apparition de bourdonnements avec asthénie*. Audiogramme normal. Reçoit encore 60 g de 6724 R.P. sans modification des troubles ressentis.

En somme, dans cette courte série, *2 malades virent apparaître des bourdonnements que l'on peut rattacher à l'usage du 6724 R.P., mais sans perturbation de l'audiogramme*, et n'ayant pas contraint à l'abandon de la thérapeutique. Les manifestations accompagnées de petits troubles (céphalée, asthénie, paresthésies faciales) évoquent une étiologie neuro-végétative et furent transitoires.

III. — ÉTUDE AUDIOMÉTRIQUE

A. — CONSIDÉRATIONS TECHNIQUES

— Cette étude fut effectuée *chez chacun des malades* retenus pour notre enquête. Parallèlement, nous avons suivi et contrôlé par audiogrammes des malades ayant reçu antérieurement à cette enquête des doses importantes de streptomycine. Chez certains de ces derniers, la streptomycine continua à être administrée sous sa forme habituelle, servant en quelque sorte de série de référence.

— Les audiogrammes furent effectués chaque fois que cela nous fut possible avant le début de l'administration de 6427 R.P. ; cependant, certaines circonstances, gravité de la maladie en particulier, nous amenèrent à commencer un traitement avant que l'on ait pu vérifier l'intégrité de la fonction cochléaire.

— Celle-ci fut testée par *les méthodes habituelles de l'audiométrie classique* : épreuve tonale avec enregistrement des courbes de conduction aérienne et osseuse ; épreuve de Weber ; indice « 0 » de Sullivan.

Enfin, lorsqu'une surdité de perception était suspectée, recherche du seuil d'intensité douloureuse et épreuve de recrutement de Fowler. Épreuves qui ne furent malheureusement pas effectuées d'une façon systématique.

— *Le rythme des examens* fut réglé sur la dose de streptomycine reçue, en général par fractions de 30 g. Cependant, des examens plus fréquents furent effectués chaque fois que le traitement par le 6724 R.P. était instauré en raison de troubles auditifs déjà existants.

— Critères exigés :

Pour le premier groupe (6724 R.P. relayant la D.H.S.), tous les malades qui n'avaient pas reçu un minimum de 20 g de 6724 R.P., soit un traitement de deux mois pour les malades soumis aux injections discontinues, furent délibérément écartés de l'enquête.

Par contre, nous nous sommes cru autorisés à faire entrer dans le deuxième groupe (6724 R.P. employé d'emblée) des malades ayant reçu une dose de D.H.S. n'excédant pas 10 g. En effet, il est rarissime qu'une dose aussi minime entraîne des perturbations de l'audition.

Enfin, nous avons considéré comme normal au début du traitement, tout malade pour lequel un audiogramme n'avait pu être pratiqué à ce moment, mais qui se révèle normal après plusieurs semaines de traitement.

B. — NOMBRE D'AUDIOGRAMMES EFFECTUES — REPARTITION

— Au total, nous avons effectué 246 audiogrammes sur 139 malades.

— 3 ont été éliminés de l'enquête comme ayant reçu des doses insuffisantes.

— Les 136 malades restant se répartissent en trois groupes :

1° *Série de référence* : malades n'ayant reçu que de la streptomycine (ou des doses de 6724 R.P. inférieures à 20 g) :

— 62 malades

— 78 audiogrammes

2° *Premier groupe* : 6724 R.P. succédant à la D.H.S. :

— 51 malades

— 114 audiogrammes

3° *Deuxième groupe* (malades ayant reçu moins de 10 g de streptomycine avant l'utilisation du 6724 R.P.) :

— 23 malades

— 47 audiogrammes

En somme, 74 malades ayant reçu du 6724 R.P. ont été retenus pour cette étude audiométrique. Sur les 109 qui ont participé à l'enquête, 35 ont dû être éliminés : 11 en raison des doses insuffisantes de 6724 R.P. reçues, ceux-ci ont été classés dans la série de référence, 4 parce que l'étude audiométrique fut incomplète, 20 dont l'étude audiométrique ne put être effectuée en raison d'un départ prématuré.

1° SÉRIE DE RÉFÉRENCE

Sur les 62 malades étudiés, nous avons relevé :

— 47 audiogrammes normaux ;

— 5 révélant une surdité de transmission sans rapport et non modifiée par la streptomycinothérapie ;

— 10 surdités de perception enfin dont l'origine toxique est des plus vraisemblable.

Cette étude, dans notre esprit, n'a que la valeur d'une série de référence puisque nous avons pris les malades à un moment donné de leur traitement, celui-ci dans certains cas remontant à plusieurs années auparavant. Nous n'avons pas cherché ici à suivre minutieusement les malades, cette étude ayant été depuis plusieurs années l'objet de nombreux travaux.

Notons que le pourcentage d'accidents de surdité (10 sur 62) est comparable à celui qui est donné par de nombreux auteurs : COHEN et coll., 21 sur 195 (11 %) ; MAHADY et coll., 12 sur 67 (18 %).

ETUDE AUDIOMÉTRIQUE

- 1) Mme Bar..., 25 ans, 120 g de D.H.S. Audiogramme : chute sur le 8000 (— 30 dB) à droite. Normale à gauche.
- 2) M. Car..., 27 ans. Surdité de perception bilatérale oscillant entre — 40 et — 50 sur toutes les fréquences. Secondaire à 120 g de sulfate de streptomycine. Déficit clinique très important.
- 3) Mlle Cha..., 31 ans. Surdité de perception bilatérale entre — 20 et — 50 dB portant sur 4000 et 8000 succédant à 210 g de streptomycine (a reçu les 2 formes). Déficit clinique discret.
- 4) Mlle Gab..., 28 ans. Surdité de perception bilatérale entre — 20 et — 70 dB portant sur les fréquences de 3000 et 8000. A reçu 250 g de streptomycine sous forme de sulfate et D.H.S.
- 5) Mme Gil..., 37 ans. Surdité de perception de l'oreille gauche entre — 10 et — 80 dB portant sur les fréquences de 1000   8000. A reçu 120 g de sulfate de strepto. Déficit clinique assez marqué.
- 6) M. Ler..., 29 ans. Surdité de perception bilatérale oscillant entre — 20 et — 80 dB portant sur toutes les fréquences après 65 g de D.H.S. Surdité clinique très importante.
- 7) M. Moi..., 22 ans. Surdité de perception de — 40 à — 50 dB portant sur le 8000 succédant à 200 g de D.H.S.
- 8) M. Oll..., 35 ans. Surdité de perception de l'oreille gauche de — 40 dB portant sur les 3000   8000 avec début d'atteinte de l'oreille droite. A reçu 250 g de streptomycine (sulfate et dihydrostreptomycine).
- 9) M. Per... Surdité de perception de l'oreille gauche oscillant entre — 20 et — 30 dB sur les 3000 à 8000. Chute très discrète à droite (— 15 dB sur les 8000). A reçu 350 g de streptomycine (sulfate et D.H.S.).
- 10) M. Rol..., 29 ans. Surdité de perception bilatérale à — 40 dB portant sur 4000 et 8000 après 180 g de D.H.S.

CONCLUSION

L'étude de chacun de ces 10 cas nous montre, surtout pour les atteintes remontant à plusieurs années, *une surdité audiométrique et clinique souvent très importante, avec, dans 5 cas, une perte de 60 à 80 dB* portant sur les fréquences 2.000, 4.000 et 8.000. Celle-ci atteint toutes les fréquences et confine à la surdité totale chez 2 malades.

Enfin tous ces malades ont reçu, sauf un, des doses supérieures à 100 g de streptomycine. Celle-ci fut employée soit sous forme de dihydro-streptomycine ou de sulfate de streptomycine, soit le plus souvent l'une succédant à l'autre.

2° PREMIER GROUPE : 6724 R.P. SUBSTITUÉ A LA D.H.S.

Quatre-vingt-quatre malades ont participé à cette enquête, mais nous avons dû en éliminer 33 soit en raison des doses insuffisantes de 6724 R.P. (moins de 20 g) : 11 malades ont de ce fait été considérés comme n'ayant reçu que de la D.H.S. et ont été classés dans la série de référence ; soit parce que l'étude audiométrique fut incomplète (2 malades) ou non effectuée, le plus souvent à la suite d'un départ prématuré chez 20 autres sujets.

C'est en fait l'étude audiométrique de 51 malades que nous allons envisager et dont nous avons réuni les principaux résultats dans le tableau suivant :

	Au début du traitement par 6724 R.P.	Après administration de 6724 R.P. (au moins 20 g)	
		inchangés	aggravés
Audiogrammes normaux	41	40	1
Surdités de transmission	2	2	0
Surdités de perception	8	6	2
Total des malades étudiés :	51	48	3

ETUDE DÉTAILLÉE

— Audiogrammes normaux :

Au début du traitement, 41 malades avaient une audition normale. Tous avaient reçu des doses de D.H.S. s'échelonnant entre 15 et 320 g avec une moyenne de 95 g. La durée de la cure était elle-même très variable selon les cas considérés et certains avaient eu plusieurs cures successives. Nous avons donc considéré essentiellement les doses de streptomycine, le plus souvent administrée sous forme de D.H.S., ceci en accord avec la plupart des auteurs, qui, nous l'avons vu au début de ce travail, accordent beaucoup plus de valeur à la dose totale de streptomycine qu'à la longueur de son administration.

Après des doses de 6724 R.P. allant de 20 à 200 g avec une dose moyenne de l'ordre de 67 g, 40 malades ne présentaient aucune altération de leur audiogramme. Un vit se développer une surdité de perception. Voici brièvement résumée son observation :

Per... Jacques, 28 ans., avait reçu 230 g de D.H.S. Audiogramme du 10 janvier 1956 : normal. Début du traitement par 6724 R.P. (1 g par jour) le 14 jan-

vier 1956. Audiogramme du 18 avril 1956 : chute bilatérale de — 40 dB sur le 8000. A reçu à cette date 80 g de 6724 R.P., poursuite du traitement à raison de 1 g tous les 3 jours. Aucune modification des différents audiogrammes de contrôle. Le dernier en date : 15 novembre 1956 est identique. Le malade a reçu à cette date 150 g de 6724 R.P. et ne se plaint d'aucun trouble subjectif et d'aucune perte clinique de son audition.

A reçu au total près de 380 g de streptomycine.

— *Surdités de transmission :*

Deux malades ayant reçu l'une 320 g et l'autre 70 g de streptomycine avant le début de l'enquête. Surdité de transmission sans aucun rapport avec le traitement.

Chacune reçoit 50 g de 6724 R.P. à raison de 1 g tous les trois jours, soit un traitement de cinq mois. Aucune modification audiométrique. Par contre, l'une d'entre elles, Mlle Nelly Fau..., qui se plaignait de bourdonnements, vit ceux-ci régresser dans une notable proportion.

— *Surdités de perception :*

Huit malades présentaient une surdité de perception très vraisemblablement en rapport avec la D.H.S. reçue antérieurement. Nous pensons qu'il est intéressant de résumer brièvement ces quelques cas cliniques.

CAS N° 1. — Mlle Dar... Christiane, 24 ans, a reçu 50 g de streptomycine en 1954. Audiogramme du 31 juillet : surdité de perception bilatérale discrète (de l'ordre de — 20 dB) sur toutes les fréquences. Reçoit alors 47 g de 6724 R.P.

Aucune modification sur les audiogrammes des 3 septembre 1956, 20 octobre 1956 et 31 décembre 1956, si l'on tient compte du psychisme particulier de la malade expliquant quelques variations inconstantes d'un audiogramme à l'autre.

CAS N° 2. — M. Mou..., 21 ans, a reçu 60 g de D.H.S. en 1954. Audiogramme du 9 mai 1956 : surdité de perception pure bilatérale portant sur 4000 et 8000 à — 50 dB. Reçoit 117 g de 6724 R.P. Audiogramme du 3 septembre 1956 : identique.

CAS N° 3. — M. Owo..., 24 ans, a reçu 17 g de D.H.S. en plusieurs cures. Audiogramme du 16 janvier 1956 : surdité de perception bilatérale portant sur le 8000 atteignant — 50 dB. Début du 6724 R.P. (1 g par jour) le 14 janvier 1956. Audiogramme du 28 avril 1956 : *légère accentuation du déficit* qui atteint — 20 dB sur les 4000 (a reçu à cette date 87 g de 6724 R.P.).

Poursuite du traitement (1 g tous les 3 jours).

Audiogramme du 21 août 1956 : inchangé. A reçu 125 g de 6724 R.P. Arrêt du traitement.

Audiogramme de contrôle du 16 janvier 1957 : aspect inchangé, recrutement des deux côtés sur 4000 et 8000.

CAS N° 4. — Mlle Pin..., 25 ans, a reçu 14 g de D.H.S. avant le début du 6724 R.P.

Audiogramme du 23 avril 1956 : surdité de perception de l'oreille gauche de — 30 dB portant sur 1000, 2000 et 4000.

Début du 6724 R.P. le 2 mai 1956 (1 g tous les 3 jours).

Audiogrammes successifs les 31 mai 1956, 31 juillet 1956, 3 janvier 1957 et 23 février 1957 : *aspect inchangé* (il existe en fait un léger gain de 10 dB à gauche mais qui est peut-être dû à une récupération spontanée plutôt qu'à l'action du 6724 R.P.

CAS N° 5. — Mlle Pom..., 35 ans, a reçu 130 g de streptomycine sous différentes formes en plusieurs cures.

Audiogramme du 11 janvier 1956 : surdité de perception bilatérale de — 20 à — 60 dB portant sur 4000 et 8000.

Début du 6724 R.P. le 14 janvier 1956. *Audiogrammes du 29 février 1956 et du 26 avril 1956 identiques.* Arrêt du traitement après 30 g de 6724 R.P.

CAS N° 6. — M. Tap..., 48 ans, : surdité de perception bilatérale entre 4000 et 8000 oscillant entre — 20 et — 70 dB (audiogramme du 30 mars 1956), avait reçu 90 g de D.H.S.

Audiogramme inchangé après 95 g de 6724 R.P.

Quitté alors le service et reçoit de la D.H.S. (35 g).

Audiogramme du 30 novembre 1956 : *légère aggravation* de la surdité de perception (— 20 dB sur le 3000).

CAS N° 7. — M. Tro..., 29 ans, : reçoit 80 g de D.H.S. Audiogramme du 16 octobre 1956 : discrète surdité de perception bilatérale à prédominance gauche (— 30 dB sur 4000 et 8000). Reçoit alors du 6724 R.P. (1 g par jour).

Audiogramme du 16 novembre 1956 : inchangé.

Audiogramme du 15 décembre 1956 : *accentuation de la surdité de perception* — 30 dB sur 4000 et 8000 des deux côtés. A reçu à cette date 67 g de 6724 R.P. Poursuite du traitement. Audiogramme du 19 janvier 1957 : nouvelle accentuation de la surdité qui atteint — 50 dB sur le 8000 et — 30 sur le 4000.

Arrêt du traitement à 80 g de 6724 R.P.

CAS N° 8. — M. Lu..., 22 ans, a reçu 12 g de D.H.S. avant d'être mis au 6724 R.P. le 14 septembre 1956, à raison de 1 g par jour. L'audiogramme du 26 octobre 1956 montre une audition normale à gauche mais une surdité de perception portant sur 4000 et 8000 à droite, avec recrutement. A ce moment, signale des sifflements. Poursuite du 6724 R.P. jusqu'au 10 novembre 1956, a reçu alors 60 g de ce produit. Audiogramme du 20 décembre 1956 : *aucun changement à droite.* Audition toujours normale, à gauche.

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS — CONCLUSION

La tolérance du 6724 R.P. paraît dans l'ensemble très bonne chez ces sujets qui, pour la plupart, avaient déjà reçu des doses relati-

vement importantes de D.H.S. puisque nous n'avons eu à déplorer que 3 incidences défavorables du traitement au niveau de la huitième paire sur 51 malades (soit 6 %).

De plus, cette action toxique ne s'est manifestée que pour des doses relativement importantes de 6724 R.P. et ne fut jamais cliniquement sérieuse puisque en aucun cas les fréquences conversationnelles ne furent touchées.

Par contre, nous avons pu poursuivre des traitements chez des sujets ayant déjà reçu de fortes doses de streptomycine, et surtout chez 8 de nos malades qui présentaient une surdité de perception en rapport avec un traitement antérieur et chez qui l'administration de nouvelles doses de D.H.S. était formellement contre-indiquée.

2^e DEUXIÈME GROUPE : 6724 R.P. EMPLOYÉ CHEZ DES MALADES
N'AYANT JAMAIS REÇU DE STREPTOMYCINE
OU DES DOSES INFÉRIEURES A 10 GRAMMES

Vingt-cinq malades avaient participé à l'enquête, mais 2 ont dû être éliminés : l'un à la suite d'un départ prématuré, l'autre parce que l'étude audiométrique ne put être effectuée correctement en raison de la gravité de *l'atteinte pulmonaire initiale*. (Le premier audiogramme effectué après que le malade eût reçu 34 g de 6724 R.P., montrait une discrète surdité de perception bilatérale impossible à rattacher avec certitude à la streptomycine administrée, puisqu'aucun audiogramme antérieur au traitement ne pouvait faire état d'une audition normale. D'ailleurs, ce malade reçut par la suite 80 g de 6724 R.P. sans aucune aggravation du tracé audiométrique.)

Quoi qu'il en soit, nous avons voulu pour cette courte série travailler sur des données sûres, et c'est pour cette raison que nos statistiques ne porteront que sur 23 malades.

	Avant administration de 6724 R.P.	Après administration de 6724 R.P.	
		inchangés	aggravés
Audiogrammes normaux	16	16	0
Surdités de transmission	3	2	1
Surdités de perception	4	3	1
Total des malades étudiés :	23	21	2

ETUDE DÉTAILLÉE

— *Audiogrammes normaux :*

Aucun des 16 malades présentant une audition normale avant l'administration de 6724 R.P. ne subit d'atteinte cochléaire bien qu'ils aient reçu des doses relativement fortes (dose moyenne : 106 g).

— *Surdités de transmission :*

— Trois malades furent trouvés porteurs d'une surdité de transmission au début de l'enquête.

— Deux restèrent identiques après avoir reçu respectivement 105 et 130 g de 6724 R.P.

— Le troisième vit se développer *une surdité de perception surajoutée*, imputable au traitement. Voici brièvement résumée son étude audiométrique.

M. Cha... Georges, 25 ans, a reçu quelques grammes de D.H.S. en 1953. Audiogramme du 28 avril 1956 : surdité de transmission de l'oreille droite post-otitique avec Weber latéralisé à droite, Rinne négatif, Schwabach normal, écart COA-COR presque nul. Oreille gauche normale.

Début d'un traitement par 6724 R.P. à raison de 1,5 g par jour. Audiogramme du 30 mai 1956 et du 25 août inchangés (a reçu à cette date 145 g de 6724 R.P.). Poursuite du traitement sans incident jusqu'en novembre 1956. Apparition de bourdonnements. Un audiogramme (21 novembre 1956) révèle alors la présence d'une surdité de perception bilatérale surajoutée s'étaguant entre 30 et 60 dB pour les fréquences de 4000 et 8000. Pas de surdité clinique. Le traitement est suspendu après une dose totale de 240 g.

— *Surdités de perception :*

Nous eûmes la surprise de constater au cours de l'examen audiométrique systématique avant tout traitement, la présence de 4 surdités de perception. Cette découverte nous eut sans aucun doute conduits à proscrire formellement la D.H.S. Aussi est-ce avec beaucoup de prudence que nous nous sommes décidés à utiliser le 6724 R.P. Pour 3 malades, notre inquiétude fut vaine, mais le quatrième vit s'aggraver légèrement sa surdité. Voici le détail de ces 4 observations :

CAS N° 1. — Mlle Dur... Christiane, 21 ans. Surdité de perception bilatérale de —10 à —80 dB étagée entre les fréquences 2000 et 8000 révélée par l'audiogramme effectué le 9 mai 1956. Aucune traduction clinique.

Début du traitement le 11 mai 1956 (1 g tous les 3 jours).

Audiogramme du 15 septembre 1956 (après 35 g) *identique*.

Arrêt du traitement.

CAS N°2. — Mme Let... Héna, 43ans, n'a jamais reçu de streptomycine. Audiogramme montrant une surdité de perception bilatérale portant sur la presque totalité des fréquences avec une perte moyenne de — 20 dB, s'accompagne d'une baisse sensible de l'acuité auditive, origine inconnue.

Début du traitement le 12 janvier 1956. Audiogrammes effectués le 22 février 1956, le 11 avril 1956, le 12 décembre 1956 ne montrent *pas de modifications de l'audition*. Le traitement est alors interrompu après plus d'un an et une dose totale de 130 g de 6724 R.P.

CAS N° 3. — Mlle Rav... Pauline, 25 ans, otites bilatérales paracentésées en 1938. Audiogramme du 16 janvier 1956 : surdité de perception bilatérale importante portant sur la totalité des fréquences avec une perte moyenne de — 40 dB. Surdité clinique importante. Bourdonnements. Début du traitement le 10 février 1956 (1 g par jour, puis tous les 3 jours). Audiogrammes du 23 février, du 19 mars 1956 et du 13 avril 1956 *inchangés*. Légère accentuation des bourdonnements. Arrêt du traitement après 63 g de 6724 R.P.

CAS N° 4. — M. Nal... Jean, 31 ans, a fait la guerre comme servant de mortier. Audiogramme du 17 mai 1956. Surdité de perception biatérale « de type professionnel » portant sur le 4000. Début du traitement le 14 mai 1956 (1 g par jour pendant 3 mois puis tous les 3 jours).

Aucun incident jusqu'en novembre 1956. L'audiogramme du 8 novembre 1956 montre alors une *légère aggravation* de l'atteinte cochléaire portant sur 1000 à 6000 avec présence de recrutement. Arrêt du 6724 R.P. après 110 g.

CONCLUSIONS

Il serait téméraire de vouloir faire des statistiques sur une aussi courte série, aussi nous contenterons-nous de rappeler quelques points qui nous semblent les plus intéressants :

— Très bonne tolérance chez les sujets normaux malgré des doses dépassant 100 g.

— Possibilité de pratiquer un traitement par la streptomycine chez des individus porteurs de tares auditives avec un minimum de risques, puisque nous n'avons eu à déplorer que 2 manifestations toxiques d'ailleurs discrètes et pour des doses fortes (110 g et 240 g de 6724 R.P.).

CHAPITRE III

Tolérance générale

I. — TOLÉRANCE HÉPATIQUE — RÉNALE — SANGUINE

Nous serons brefs sur ce chapitre, n'ayant eu à observer aucune perturbation des fonctions hépatiques ou rénales.

De même la tolérance sanguine contrôlée par hémogrammes systématiques fut parfaite, le seul fait notable observé étant une inversion de la formule sanguine qui est d'ailleurs fréquente au cours des traitements chimiothérapiques. Nous la retrouvons assez souvent chez nos malades, qu'ils reçoivent ou non du 6724 R.P.

II. — LES « PETITS TROUBLES »

Nous avons vu au début de ce travail ce que nous entendons réunir sous ce vocable et combien leur fréquence et leur répétition leur conféraient à nos yeux une place non négligeable à côté des atteintes de la huitième paire. MARTIN-LALANDE [49] leur attache également une grande importance et constate, comme nous avons pu le vérifier nous-mêmes, qu'ils semblent beaucoup plus nets en cas d'administration de doses discontinues de streptomycine (tous les deux ou trois jours). Enfin, cet auteur a cru constater une corrélation entre ces troubles et des perturbations passagères de l'audiogramme ; quelques essais (10 malades) en vue de contrôler cette assertion, en pratiquant un audiogramme dans les heures qui suivent l'injection, ne nous ont pas permis de retrouver le même phénomène.

Quoi qu'il en soit, 73 de nos malades sur 105 soumis à des injections de D.H.S., se plaignaient d'être incommodés dans les heures suivant la piqûre. Pour l'estimation de ce chiffre qui peut paraître énorme, il faut tenir compte du fait que nous nous adressons à des

étudiants qui ont peut-être plus que d'autres tendance à s'interroger et s'observer sur les différents troubles ressentis ! Il n'en reste pas moins que dans quelques cas, leur intensité conduisait le malade à refuser les injections de streptomycine et que toutes nos tentatives pour les atténuer : injection de la dose en deux fois, changements de préparations ou de présentation, s'étaient soldées par des échecs constants.

C'est avant tout dans l'espoir d'atténuer ces troubles que nous avons été conduits à essayer la dihydromycine pantothénique. Ce n'est que par la suite, devant les résultats intéressants rapidement obtenus, que nous avons étendu son étude sur le plan de la huitième paire.

Ne voulant pas gonfler outre mesure ce chapitre des « petits troubles », nous avons réuni en un tableau les principaux parmi ceux que nous avons rencontrés chez nos malades soumis aux injections de D.H.S. et leur évolution au cours de l'administration de 6724 R.P.

Type	Nombre	Améliorés	Stationnaires	Aggravés
Paresthésies faciales ..	43	24	18	1
Asthénie	32	19	12	1
Céphalée	18	13	5	0
Troubles oculaires	15	8	7	0
Troubles vaso-moteurs.	7	7	0	0
Troubles cutanés	4	4	0	0

INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Mis à part les résultats constants obtenus sur les troubles vaso-moteurs et la fréquence des améliorations des céphalées (ces troubles ayant vraisemblablement d'ailleurs un même support neuro-végétatif), le pourcentage des améliorations obtenues sur les autres troubles qui sont également les plus fréquents — 55 % pour les paresthésies, 60 % pour l'asthénie, 53 % pour les troubles oculaires — peut paraître assez médiocre.

En fait, nous sommes portés à plus d'optimisme, le 6724 R.P. étant la première préparation nous permettant de soulager la moitié de nos malades gênés par la streptomycine.

De plus, la persistance d'une asthénie physique et intellectuelle n'est peut-être pas entièrement imputable à la streptomycine, ces

malades recevant en même temps d'autres anti-bacillaires et étant soumis à la cure de repos qui est loin de pouvoir être considérée comme un stimulant. Ce qui ne doit pas faire oublier que pour plus de la moitié de nos malades, cependant, l'administration de 6724 R.P. apporta un soulagement très appréciable d'autant mieux apprécié qu'il a permis la reprise d'études jusque-là considérablement gênées par la streptomycinothérapie.

Nous voudrions, avant de conclure, citer quelques exemples particulièrement frappants de la bonne tolérance du 6724 R.P.

Mlle Den... Simone, 24 ans, reçoit 5 g de sulfate de streptomycine qui déclenchent : vertiges, Rash scarlatiniforme, élévation thermique à 40°. Remplacement par le 6724 R.P. qui est toléré sans incident pendant 7 mois. A reçu au total 105 g du produit. Une injection test de D.H.S. pratiquée alors provoque un malaise intense avec sensations vertigineuses et impressions « d'oreilles bouchées ». Audiogramme et examen labyrinthique normaux.

M. Des... Alain, 23 ans, surdité de transmission ancienne, se plaint de bourdonnements intenses, céphalée et malaise très pénibles, après 3 injections de D.H.S. ; est alors mis au 6724 R.P. dont il tolère 130 g sans incident notable à l'exception d'une discrète céphalée, pendant les heures suivant l'injection. Tolérance audiométrique parfaite.

Mlle Rue... Maud, 24 ans. Reçoit 3 injections de D.H.S. (3 g) qui provoquent bourdonnements, masque, cyanose de la face. Reçoit alors 30 g de 6724 R.P. Seule persiste la sensation de masque.

Une injection de sulfate de streptomycine (à la suite de son transfert dans un autre établissement) est suivie de vomissements incoercibles. La reprise du 6724 R.P. amène une sédation complète des troubles. Reçoit un total de 50 g.

Enfin, la contre-épreuve fut réalisée chez un de nos malades :

M. Den... Michel, avait reçu 60 g de 6724 R.P. en accusant quelques céphalées et une sensation de masque discrète, avant d'être transféré dans un autre établissement où lui fut administrée de la D.H.S. Celle-ci déclencha vertiges, bourdonnements d'oreille et accentua la céphalée et la sensation de masque à tel point qu'il fallut interrompre le traitement après l'administration de 25 g de D.H.S.

CONCLUSION

Nous venons de voir quelques observations démonstratives de la bonne tolérance du 6724 R.P. Nous avons aussi enregistré des échecs qui peuvent paraître non négligeables puisqu'ils atteignirent plus de 40 % des cas envisagés.

Cependant, s'il est juste de considérer que l'association de l'acide pantothénique ne supprime pas radicalement tous les troubles engen-

drés par la streptomycine, nous devons constater également que jamais leur *importance* ne fut telle qu'elle nous conduisit à l'arrêt du traitement.

Tous les malades qui reçurent du 6724 R.P. ont toléré ce produit dans des limites qui allèrent de l'absence totale de réaction jusqu'à une gêne passagère et discrète qui n'atteignit en aucun cas les manifestations parfois très pénibles engendrées par la D.H.S.

CHAPITRE IV

Etude clinique — Radiologique Bactériologique

Il est évident que l'étude de la tolérance d'un médicament par l'organisme ne saurait être complète si elle ne s'accompagnait de l'appréciation de son efficacité thérapeutique aux doses utilisées.

Cependant, pour être précise, cette étude devrait être limitée à l'emploi de ce seul médicament à l'exclusion de tout autre. Notre opinion sera en fait une interprétation d'ensemble des résultats obtenus au cours des traitements effectués à l'aide du 6724 R.P. associé à d'autres agents antibactériens — isoniazide et acide para-aminosalicylique — puisqu'il ne nous était pas permis à l'heure actuelle d'entreprendre ou de poursuivre des traitements avec la seule streptomycine.

De plus, il est certain que l'évaluation des résultats radiologiques est également fonction des divers types de lésions et variable selon les individus. Il aurait en outre été nécessaire de se référer à une série de référence utilisant la dihydrostreptomycine, tel n'était pas le but de ce travail, volontairement limité à l'étude de la tolérance du médicament.

Nous avons pensé qu'il était cependant intéressant de répartir nos malades en deux groupes. Ceux qui recevaient une posologie classique : 1 g tous les trois jours. Ceux qui étaient soumis à des doses plus fortes : 1 g ou 1.5 g par jour.

Soixante-douze malades entrent dans la première catégorie, ce sont des sujets atteints de tuberculoses discrètes, ou bien recevant un traitement d'entretien après un nettoyage suffisant obtenu par des doses fortes, ou après intervention chirurgicale.

Il ne semble pas que l'utilisation du 6724 R.P. ait provoqué de nettoyages plus spectaculaires, ou ait négativé plus rapidement l'expectoration que la D.H.S. que nous utilisions auparavant.

Trente-sept malades constituent la seconde catégorie groupant les sujets porteurs de tuberculoses graves ou ayant déjà reçu des doses notables de streptomycine lors d'une atteinte précédente. Si nous avons cru observer un nettoyage plus rapide dans certains cas, il était en général conditionné par deux facteurs : importance des lésions initiales et prédominance de phénomènes congestifs. Par ailleurs, nous avons également constaté l'efficacité du traitement chez des malades ayant déjà reçu de la streptomycine et dont les bacilles pouvaient être suspectés d'un certain degré de résistance.

Quoi qu'il en soit, nos résultats semblent tout à fait comparables à ceux obtenus par d'autres auteurs, en particulier en ce qui concerne l'efficacité des doses fortes dans certaines conditions [13, 19, 26, 42, 68, 70, 72]. Il ne nous semble pas que l'action bactériostatique de la streptomycine soit renforcée par la présence d'acide pantothénique comme d'aucuns ont pu l'avancer [22] mais que les meilleurs résultats obtenus sont dûs à l'utilisation d'une posologie plus élevée.

Enfin, l'étude restreinte de la sensibilité des souches que nous avons pu isoler, ne nous a pas montré de variation en faveur du 6724 R.P. comme certains ont pu le penser [19] ; ceci en accord avec l'étude expérimentale beaucoup plus complète réalisée par TACQUET et coll. [68].

CONCLUSION

Il ne semble pas y avoir de différences notables entre l'efficacité du 6724 R.P. et celle des précédentes préparations de streptomycine.

Tout au plus peut-on observer dans certains cas des résultats plus rapides chez les sujets soumis à une posologie plus élevée que les doses classiquement administrées, celle-ci étant rendue possible grâce à la faible toxicité du médicament.

Conclusions

I. — A côté des agents chimiques, la streptomycine garde actuellement une place de choix dans la thérapeutique de la tuberculose. Malheureusement, au moment où l'on accroît la durée et l'intensité des traitements médicaux, l'emploi de cet antibiotique reste limité par sa toxicité.

II. — Celle-ci se traduit cliniquement par deux ordres de troubles :

a) *troubles cochléo-vestibulaires* : rares mais redoutables par les séquelles qu'ils peuvent déterminer, en particulier une surdité importante et définitive.

b) *troubles « mineurs »* : paresthésies faciales, torpeur, céphalée entre autres. Leur gravité est faible, ils sont transitoires, mais leur fréquence est grande et semble augmenter actuellement. Enfin, leur intensité est parfois suffisante pour contraindre à l'arrêt du traitement.

III. — Depuis longtemps, on a tenté de lutter contre cette toxicité :

- par désensibilisation (antihistaminiques) ;
- par l'usage d'antidotes (B.A.L.) ;
- par protection vitaminique (vitamine A, complexe B) ;
- par des moyens physiques (massages tubaires...).

Ces différentes méthodes n'ont donné que des résultats très insuffisants.

Parallèlement, différentes formes et différents sels de streptomycine ont été étudiés. On a pu réussir de cette façon à dissocier en partie la toxicité sur les deux branches du nerf auditif, mais non à l'annuler.

Un important progrès a été réalisé en 1955 : à la suite des travaux de KELLER, l'acide pantothénique s'est révélé un antidote expérimentalement efficace.

IV. — Une évaluation des progrès que l'on peut attendre de l'usage de ce nouveau produit a été faite au Centre Édouard RIST.

clinique de pré-cure et de post-cure universitaire. Cette enquête a porté sur 109 étudiants des deux sexes soumis à une observation clinique rigoureuse pendant une période de 14 mois et notamment suivis par 246 audiogrammes systématiques. Le produit utilisé a été le 6724 R.P. (mélange de 80 % de sulfate de dihydrostreptomycine et de 20 % de pantothénate de dihydrostreptomycine).

V. — Deux groupes de malades ont été étudiés :

Un premier groupe est constitué par 84 malades ayant déjà reçu de la streptomycine (le plus souvent sous forme de dihydrostreptomycine). Le 6724 R.P. fut substitué au traitement en cours en raison de phénomènes d'intolérance existants chez 64 malades ou redoutés chez 20 autres sujets qui avaient déjà reçu des doses importantes de dihydrostreptomycine. Cette substitution fut dans l'ensemble favorable :

a) Sur 7 malades présentant des troubles vestibulaires, 5 furent améliorés ;

b) Sur 8 sujets porteurs d'une surdité de perception :

- 2 seulement se sont légèrement aggravés après avoir reçu des doses relativement importantes ;
- chez les 6 autres, l'hypoacousie est restée stationnaire ;
- chez tous, le traitement a pu être poursuivi alors que les formes habituelles de streptomycine étaient formellement contre-indiquées.

Il faut signaler toutefois l'apparition d'une surdité de perception discrète chez un malade ayant reçu 150 g de 6724 R.P. succédant à 230 g de dihydrostreptomycine.

c) Enfin, plus de la moitié des 64 malades qui souffraient de troubles mineurs furent nettement soulagés.

Dans le deuxième groupe, nous avons rassemblé 25 malades n'ayant jamais reçu d'antibiotiques. Le 6724 R.P. leur fut administré à l'exclusion de toute autre présentation de streptomycine.

a) Nous n'avons pas observé de troubles vestibulaires.

b) L'étude audiométrique de 23 malades a montré :

- une tolérance parfaite chez les sujets normaux ;
- le développement de deux surdités de perception parmi sept individus déjà porteurs de tares auditives (3 surdités de transmission et 4 surdités de perception). Ces altérations cochléaires survinrent après des doses importantes (110 et 240g) de 6724 R.P., que l'on n'aurait certainement pas osé atteindre avec les préparations habituelles de streptomycine.

c) Enfin, la tolérance générale s'est montrée excellente et, si quelques troubles mineurs ont encore été observés, leur discrétion a toujours permis la poursuite du traitement dans des conditions normales.

VI. — En résumé, la tolérance du nouveau produit est nettement meilleure que celle des autres formes de streptomycine. Elle n'est cependant pas parfaite puisque l'on observe encore quelques troubles mineurs beaucoup moins intenses qu'avec la dihydrostreptomycine : la toxicité cochléaire bien que notablement réduite n'est pas supprimée et ne doit pas faire négliger la surveillance audiométrique systématique de tout sujet soumis à des cures prolongées de 6724 R.P.. Mais l'adjonction de l'acide pantothénique constitue au total un progrès qui facilite le traitement classique et doit permettre d'élargir les limites et les indications de la streptomycinothérapie.

Vu, le Doyen .

BINET

Vu, le Président de Thèse .

E. BERNARD

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

1. APPAIX (A.) et HENIN (J.). — La streptomycine est-elle vraiment très toxique pour l'audition. (*Jour. Fr. d'O.R.L.*, mars-avril 1956, V. n°2, pp. 135-144.)
2. AUBRY et PIALLOUX. — Séquelles cochléo-vestibulaires de la méningite tuberculeuse. (*Rev. Neur.* 1954, 30, n° 6, pp. 771-790.)
3. AUBRY et SIGWALD. — Action du pantothénate de sodium sur les vertiges. (*Soc. Franç. de Neurol.*, 1^{er} mars 1956.)
4. BENITZ (Ch.). — Examens otologiques de tuberculeux avant, pendant et après traitement par les « thénates ». (*Congrès des Médecins O.R.L. allemands*, Bad Harzburg, 1956.)
5. BERG (K.). — The toxic effect of streptomycine on the cranial nerve. (*Annals of O.R.L.*, June 1949, 58, II, p. 448.)
6. BERNARD (Et.) et ARNAUD (G.). — Sur 70 cas de Pharyngo-Laryngites tuberculeuses traités par la Streptomycine. (*Annales d'O.R.L.*, 65, n° 10, oct. 1948, p. 573.)
7. BERNARD (Et.) et ARNAUD (G.). — Action toxique cochléovestibulaire de la D.H.S. (*Soc. Méd. Hôp.*, 21 avril 1950.)
8. BIGNALL (J.R.), CROFTON (J.W.) et THOMAS (J.A.B.). — Effets de la streptomycine (sulfate) sur la fonction vestibulaire. (*Brit. Med.* July 1951, 4706, pp. 554-559.)
9. BOUCHE (J.). — Les bourdonnements d'oreille. Essais thérapeutiques. (*Rev. Prat.*, 1956, VI, 24, p. 2629.)
10. BROWN et HINSHAW. — Toxic reaction of Streptomycine on the eight nerve apparatus. (*Proc. Staff Meet. Mayo Clinic* 21, 347, 1946.)
11. CABANETTES (J.). — Les accidents auditifs au cours du traitement des affections tuberculeuses.
12. CAUSSE (R.). — Action vestibulaire et cochléaire de la streptomycine au point de vue expérimental. (*Ann. O.R.L.*, 66, n°s 10 et 11, 1949.)
13. CELICE (J.), AUBRY (M.), PLAS (F.) et DUCHESNAY (G.). — Intérêt du Pantothénate de D.H.S. dans la prévention des accidents au cours des traitements intensifs de la tuberculose. (*Soc. Méd. Hôp.*, Paris 1956, n° 7-8, pp. 237-246.)

14. CELICE (J.), AUBRY (M.), PLAS (F.) et DUCHESNAY (G.). — Dérivés de l'acide pantothénique dans le traitement préventif et curatif des syndromes vertigineux. (*Thérapie*, II, VI 1956, p. 1063.)
15. COHEN (S.), LYNN, JOHNSEN, LICHTENSTEIN M.R.J. — Etude comparative de la streptomycine et de la D.H.S. sur la tuberculose pulmonaire. (*Amer. Rev. Tub.*, 1953, 682, pp. 229-237.)
16. COLOMB (D.) et TISSOT (A.). — Tuberculose verruqueuse de la fesse chez un malade présentant une tuberculose pulmonaire et ganglionnaire. (*Soc. Derm. et Syph.*, 27 avril 1956, in *Lyon Méd.*, 1956, pp. 339-400.)
17. COURVOISIER (S.) et LÉAU (O.). — Etudes sur l'apparition de la surdité chez des rats traités avec la streptomycine, la D.H.S. et la néomycine. (*Antib. Chemoth.*, juin 1956, n° 6, pp. 411-420.)
18. COWGILL (G.R.), WINTERS (R.W.), SCHULTZ (R.B.) et KREHL (W.A.). — Déficience en acide pantothénique et surrénale, quelques expériences récentes et leur interprétation. (*Internat. Rev. of Vitam. research*, 1952, XXIII, 3, p. 275.)
19. DAS NEVES ALMEIDA (F.) et (J.M.). — L'activité thérapeutique du Pantothénate de streptomycine chez les malades résistants à la Streptomycine. (*Presse Méd.*, 1956, 64, 63, p. 1452.)
20. DECROIX (G.) et CROISIER (J.). — Troubles cochléo-vestibulaires au cours de traitements par la D.H.S. (*L'écho méd. du Nord*, 1955, pp. 195-201, 26 : 4.)
21. DUCROT (R.), LÉAU (O.) et COSAR (C.). — Action protectrice de l'acide pantothénique contre les effets toxiques de la Streptomycine et de la D.H.S. (*Antib. and chemoth.*, 1956, n° 6, pp. 404-410.)
22. DUSSERT (A.). — Actions favorables de l'acide pantothénique. Renforcement de l'action des antibiotiques chez les tuberculeux soumis depuis longtemps à ces traitements. (*Rev. Tub.*, 20, mai 1956, n° 5, pp. 593-595.)
23. FLOBERG (L.E.), HAMBERGER (C.A.) et HYDEN (H.). — Inhibition par la streptomycine de la production d'acide nucléique dans les cellules nerveuses vestibulaires. (*Acta Oto. Laryng.*, Stockholm 1949, sup. 75, p.36.)
24. FOWLER (E.) et SELIGMAN (E.). — Otic complications of Streptomycin therapy. (*JAMA*, Jan. 1947, II.)
25. FREERKSEN (E.) et WOLTER (H.). — Réduction de la toxicité de la Streptomycine en présence de l'hydrazide de l'acide isonicotique. (*Naturwiss* 40, 364, 1953.)
26. GERBEAUX (J.). — Technique, incidents, résultats du traitement de la tuberculose initiale de l'enfant. (*Le Progrès Médical*, n° 18, 24 septembre 1956, p. 315.)
27. GLOGOWSKI (G.). — Les effets d'une diminution de la toxicité de la D.H.S. dans le traitement de la tuberculose ostéo-articulaire. (*Die Mediz.*, 1955, 33/34, pp. 1121-1126.)

28. GUILLON. — Les accidents neurotoxiques de la Streptomycinothérapie. (*Sem. Hôp.*, 10 mars 1950.)
29. GUILLON (H.). — Note sur l'action toxique cochléaire de la D.H.S. (*Sem. Hôp.* 1957, pp. 2780-2781.)
30. HAWKINS (J.E.J.). - - Etude histologique des dégâts causés par la streptomycine et la D.H.S. sur la portion distale de la huitième paire.
31. HECK (W.R.) et HINSHAW (H.G.). — Neurotoxicité réduite d'un mélange de streptomycine et de D.H.S. (*XII^e Conf. Chemothérap. Tuberc.*, février 1953.)
32. HEIN (J.). — Diminution de la toxicité lors du traitement par la streptomycine. (*Wien. Klin. Woch.*, 1956, 68, 9, 164.)
33. HÉNIN (J.). — Etude audiométrique chez des tuberculeux traités par la streptomycine. (*Thèse*, Marseille, 7 avril 1954.)
34. HENNEBERT (M.). — Le phénomène de « recrutement » de Fowler. Une méthode d'examen. (*Ann. Oto-Laryng.*, 1949, 66, p. 219.)
35. HIANNE (P.). — La réduction de la toxicité des antibiotiques basiques des streptomycines. Analyse d'ensemble de l'état actuel des recherches. (*Le Scalpel*, 1956, 28, p. 730.)
36. HILDA POPE. — Neutralisation de l'I.N.H. sur le B.K. par certains métabolites. (*Amer. Rev. Tub.*, 1956, 73, 5, p. 746.)
37. HUNGER (G.). — Les pantothénates de streptomycine-viomycine et néomycine, sels nouveaux et moins toxiques. (*Conf. au III^e Symposium des Antibiot.*, à Washington, D.C., U.S.A., tenu les 2, 3 et 4 novembre 1955.)
38. JACCARD, BECHT. — Essais cliniques de traitement de la tuberculose avec une streptomycine à toxicité atténuée. (*Schw. Med. Woch.*, 1956, 86, p. 862.)
- 38 bis. JULLIEN (W.), GRIMALDI (P.), AGBANRIN (E.). — Streptomycine et surdité. (*Rev. Tub.*, juin 1957, 21, n° 6.)
39. KELLER (H.), KRUPPE (W.), SOUS (H.), MUCKTER (M.). — Essais sur la diminution de la toxicité des antibiotiques basiques des streptomycines. (*Arzneim. Forsch.*, 1955, 4, pp. 170-176.)
40. KELLER, KRUPPE, SOUS, MUCKTER. — Augmentation de la tolérance à la streptomycine par introduction de pantothénates. (*Wiener Mediz. Woch.*, 1956, n° 3, p. 63.)
41. KELLER, KRUPPE, SOUS, MUCKTER. — Essais pour atténuer les effets toxiques des antibiotiques extraits des streptomycines. (*Arzneim. Forsch.*, 1956, 2, pp. 61-66.)
42. KOTTMAYER (G.). — Communication préliminaire sur les résultats d'examen de l'audition et de l'équilibre après l'emploi d'antibiotiques basiques extraits de streptomycines à toxicité réduite. (*Congrès des Médecins O.R.L. Allemands*, Bad., Harzburg, 1956.)
43. LESOBRE (R.), VERNEY (H.). — Premiers essais cliniques du pantothénate de D.H.S. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1956, n°s 7-8, pp. 227-236.)

44. LUMSDÉN (E.G.S.), POWELL (R.J.). — Ototoxicité d'un mélange de streptomycine et de D.H.S. (*Tuberc.*, 1953, 34, 12, pp. 324-330.)
45. LYGHT (E.), HAWKINS (J.). — *Compte Rendu de la XII^e Conférence sur la Chimiothérapie de la Tuberculose*, Veterans' Association, U.S.A., Atlanta, 1953.
46. MAHADY (S.C.F.), ARMSTRONG (F.L.), HORTON (R.). — Etude comparative de la streptomycine et de la D.H.S. dans la tuberculose pulmonaire. (*Amer. Rev. Tub.*, 1953, 68, 2, pp. 238-248.)
47. MAHADY (S.), ARMSTRONG (F.L.), MONROE (J.). — Dihydrostreptomycine purifiée. (*Amer. Rev. Tub.*, 1956, 75, 5, pp. 776-778.)
48. MARQUARDT (P.), ZIEGLER (E.). — Pharmacologie du sulfate et du pantothénate de streptomycine. (*Arzneim. Forsh.*, 1956, 4, pp. 213-214.)
49. MARTIN-LALANDE (J.). — A propos de la « Conservation de l'audition dans le traitement par streptomycine de la tuberculose » (Ch. MATTEI). (*Presse Méd.*, 1954, 62, n° 73.)
50. MARTIN-LALANDE (J.). — Traitement étagé des troubles vestibulaires dus à la streptomycine. (*Poumon*, 1952, 8, p. 403.)
51. MASSON (A.). — Ototoxicité et pathologie comparée : la galvanotaxie appliquée à l'étude des effets ototoxiques d'antibiotiques. (*Presse Méd.*, 64, 72, p. 1649.)
52. MASSON (H.). — Utilisation d'un mélange de dihydrostreptomycine et de sulfate de streptomycine. (*Le Scalpel*, janvier 1954, n° 5.)
53. MATTEI (Ch.), GIRAUD (P.), PAILLAS (J.), APPAIX (A.), HÉNIN (J.). — Etude audiométrique et conservation de l'audition dans le traitement par la streptomycine de la tuberculose.
54. MEYER (J.), MALGRAS (J.), BISCHHAUSEN (P.). — Influence de l'antibiothérapie spécifique sur la pantothénémie chez les tuberculeux.
55. MEYER (J.), MALGRAS (J.), PONNELLE (J.). — Action de l'acide pantothénique dans la genèse des anticorps. (*Rev. Immun. Thér. Anti-Microb.*, janvier-mars 1956, pp. 55-57.)
56. MORVAN (R.). — Etude expérimentale et radioclinique des sels neutres de streptomycine et D.H.S. du sulfoniaside. (*Thèse*, Paris, 1955.)
57. MOULONGUET (A.). — A propos de la communication de MATTEI : « Nécessité d'une posologie précise et régulière pour l'emploi de la streptomycine ». (*Académie de Médecine*, séance du 19 juin 1956.)
58. MOULONGUET (A.), BOUCHE (J.). — Traitements modernes de la surdité. (*Rev. Prat.*, 1953, III, 21, p. 1487.)
59. NATAF (J.F.). — Contribution à l'étude de l'audition au cours du traitement par D.H.S. (*Thèse*, Paris, 1956.)
60. O'CONNOR (J.B.), CHRISTIE (F.J.), HOWLETT. — Neurotoxicité de la D.H.S. (*Amer. Rev. Tub.*, 1951, 63, 3, p. 323.)

61. PONNELLE (J.). — Influence de l'acide pantothénique sur l'évolution immunologique de la vaccination T.A.B. (*Thèse Pharmacie*, Strasbourg, 1956.)
62. POITSIAKA (J.W.), THOMAS (B.G.H.), LINEGAR (C.R.), HOBSON (L.B.). — Etude de laboratoire concernant la districine, composé associant en parties égales la streptomycine et la D.H.S. (*C.R. XII^e Conf. sur la Chimioth. de la Tub.*, février 1953, Atlanta, U.S.A., pp. 291-293.)
63. SIEVERS (G.). — Bases expérimentales de la toxicité diminuée du pantothénate de streptomycine. (*Soc. Méd. Clinique*, Berlin, 26 janvier 1956 ; in *Zechr. Inn. Med.*, 1956, 9, p. 429.)
64. SIMON (K.). — Observations cliniques concernant la streptomycine à toxicité diminuée en pédiatrie. (*Med. Klinik*, 1955, 24, p. 1022.)
65. SOULAS, MOULNIER-KUHN, GUILLON, ARNAUD. — La streptomycine en O.R.L. et bronchologie. (*Rapport à la Soc. O.R.L.*, Congrès de 1949.)
66. STEVENSON, ALVORD et coll. — Proceedings of Soc. for Exp. Biol., Utica, N.Y., 1947, 65/1, pp. 86-88.
67. THIBIER (R.), VIVIEN (J.N.), LEPEUPLE (A.), ARNAUD (G.), ESTELLON (P.), ASTRIE (M.). — La tolérance de la dihydrostreptomycine pantothénique au cours d'un an d'essai clinique. (*Soc. Franç. Tub.*, juin 1957, 21, n° 6.)
68. TACQUET (A.), VOISIN (C.), MÉRIOT (J.), TARNUS. — Premiers résultats obtenus avec le pantothénate de D.H.S. (*Presse Méd.*, 1956, 64, 70, p. 1610.)
69. TODOROVITCH (K.). — Accidents toxiques observés chez des sujets ayant reçu de la streptomycine par voie sous-occipitale. (*Sem. Hôp.*, 1950, 26, n° 65.)
70. VAN ACKEREN (G.). — Observations cliniques avec la streptomycinothérapie à hautes doses (didrothénates). (*Die Mediz.*, 1956, 2, pp. 928-930.)
71. VANDERHAEGHE (H.). — Etude de la toxicité de la streptomycine et de la D.H.S. (*Arch. Int. Pharmac. et Thér.*, 1950, 81, 4, p. 500.)
72. VÉRAN (P.), BARON (F.), MOIGNETEAU (C.). — La dihydrostreptomycine pantothénique, son intérêt, sa tolérance dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Soc. Méd. Hôp.*, 21 juin 1957.)
73. WIER (J.A.), STOREY (P.B.), CURRY (Fr. J.) et SCHLESS (J.M.). — Toxicité auriculaire de la streptoduocine discontinuée dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. (*Diseases of the Chest*, XXX, n° 6, p. 628.)
74. WINSTON (J.), LEWEY (F.H.), PARENTEAU (A.), SPITZ (E.B.) et MARDEN (P.A.). — Action toxique de la D.H.S. sur l'appareil vestibulaire central du chat. (*Ann. of Otol. Rhino-Laryng.*, Saint-Louis, 1953, XII, 1.)
75. WAKSMAN (A.). — Dixième anniversaire de la découverte de la streptomycine, premier agent chimiothérapeutique efficace contre la tuberculose chez l'homme. (*Amer. Rev. Tub.*, juillet 1954, 70 : 1, pp. 1-9.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
----------------------	----

PREMIERE PARTIE

TOXICITE DE LA STREPTOMYCINE

CHAPITRE I. — Toxicité sur le nerf auditif	16
CHAPITRE II. — Les troubles toxiques dits « mineurs »	23

DEUXIEME PARTIE

TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE DES TROUBLES TOXIQUES DUS A LA STREPTOMYCINE

CHAPITRE I. — Les méthodes employées avant l'acide pantothenique	30
CHAPITRE II. — L'acide pantothenique et la prévention des troubles toxiques dus à la streptomycine	35

TROISIEME PARTIE

RESULTATS OBTENUS AU COURS DE QUATORZE MOIS D'UTILISATION DE LA DIHYDROMYCINE PANTOTHENIQUE AU CENTRE EDOUARD RIST

CHAPITRE I. — Conditions générales de notre essor	49
CHAPITRE II. — Toxicité vis-à-vis de la VIII ^e paire	52
CHAPITRE III. — Tolérance générale	66
CHAPITRE IV. — Etude clinique — radiologique — bactériologique	70
CONCLUSIONS	73
BIBLIOGRAPHIE	77

